

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2022

N° : 182

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
Diplôme d'État
Mention D.E.S NEUROLOGIE

PAR

RESCHWEIN Cécile Emmanuelle

Née le 27 décembre 1994 à Sarrebourg

**ANALYSE DE LA PERIODE DES RELAIS THERAPEUTIQUES VERS UN TRAITEMENT DE
HAUTE EFFICACITE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UNE SCLEROSE EN PLAQUES DE
FORME RECURRENTE-REMITTENTE : UNE ETUDE RETROSPECTIVE STRASBOURGEOISE**

Président de thèse : Madame le Professeur Christine TRANCHANT

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur en Médecine Laurent KREMER

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabli P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. 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
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie 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)
COLLONGUES Nicolas M0016 / P0220	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Demato-Vénérologie
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 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôp. de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP6 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	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
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 d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	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 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. Hautepierre	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
FAITOT François P0216	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
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 / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoît 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)
GARNON Julien P0221	NRP6 NCS	• 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 - Serv. 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 de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	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
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 Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP6 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAILHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	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 - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. 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
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 II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP6 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence P0202	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
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
LESSINGER Jean-Marc P0	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	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 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MALVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier P0222	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel P0104	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain M0093 / P0223	NRP6 NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôp. Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 CS	• 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 - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	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-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 NCS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP6 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 Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale/Hautepierre	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 Hautepierre	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 - Serv. d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	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
ROMAIN Benoît M0061 / P0224	NRP6 NCS	• 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 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérald P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civi	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 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline P0225	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis P0144	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Camen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS	• 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 / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales /Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Serv. de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôp.Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	<ul style="list-style-type: none"> • 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 CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre 	49.01 Neurologie

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

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

CU : Chef d'unité fonctionnelle

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

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

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

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

(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

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC 	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Hépato-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC 	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC 	
SALVAT Eric	CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP 	

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
MO142			
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
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 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 Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme 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)
Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
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 de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CERRIER Thomas M0136		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël M0137		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela M0138		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DAL-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
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 / IGBMC	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
FELTEN Renaud M0139		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Haute-pierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FILISSETTI Denis M0025	CS	• 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)
GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
GIES Vincent M0140		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
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 Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	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 KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
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 Haute-pierre	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

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
HERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTHER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Serv. de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail/HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREACH Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFÄFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
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 - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne M0141		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	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
SCHRÄMM 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 Haute-pierre	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 Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie M0142		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
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 Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	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 Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joff rey 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

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 MIRALLES Célia	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. GROB-BERTHOUS Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015)
Pr Ass. GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014)

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

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		53.03 Médecine générale

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

Dre DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre SANSELMÉ Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGÉ, 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	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	• Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

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 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)
- o *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*
 - BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
 - DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
 - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
 - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
- o *pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)*
 - DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
 - DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
 - HERBRECHT Raoul (Hématologie)
 - STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)

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

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Géniatrie) / 01.09.07
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	ORL / 01.09.10is (Génétique) / 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARDT Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
DUCLLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa. Chir.) / 01.09.13	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique) / 01.09.21	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WATTIEZ Arnaud (Gynécologie Obstétrique) / 01.09.21
KREMER Michel / 01.05.98	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	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 Graff enstaden 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
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

Serment d'Hippocrate

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

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

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

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

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

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

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

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

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

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

Remerciements

Abréviations

AG : Acétate de glatiramère

ALM : Alemtuzumab

AMM : Autorisation de mise sur le marché

BOC : Bandes oligoclonales

CIS : « *Clinically Isolated Syndrome* », syndrome clinique isolé

DMF : Diméthyl fumarate

DMT : « *Disease-modifying therapies* »

EI : Effet indésirable

EDSS : « *Expanded disability status scale* »,

FRCV : Facteur de risque cardiovasculaire

FTY : Fingolimod

HR : « *Hazard ratio* », rapport de hasard

IFN : Interféron β

IRT : « *Immune reconstitution thpies* », thérapies de reconstitution immunitaire

JCV : Virus John-Cunningham

LCR : Liquide céphalo-rachidien

MAI : Maladie auto-immune

MTX : Mitoxantrone

NEDA : « *No evidence of disease activity* », absence d'activité de la maladie

NTZ : Natalizumab

OCR : Ocrelizumab

OFSEP : Observatoire Français de la Sclérose En Plaques

OR : « *Odds ratio* », rapport de cotes

PP : Primaire progressive

RIS : « *Radiologically isolated syndrome* », syndrome radiologique isolé

RR : Rémittente-récurrente

RTX : Rituximab

SEP : Sclérose en plaques

SNC : Système nerveux central

SP : Secondairement progressive

S1P : Sphingosine-1-phosphate

TAP : Taux annualisé de poussées

TRF : Tériflunomide

Table des matières

I.	La sclérose en plaques	20
A.	Généralités	20
B.	Physiopathologie	21
C.	Formes phénotypiques.....	21
II.	Diagnostiquer et évaluer la maladie	24
A.	Evolution des critères diagnostiques	24
B.	Evaluation de l'activité de la maladie et du handicap	26
C.	Facteurs pronostiques de la maladie	28
III.	L'arsenal thérapeutique	30
A.	Les traitements d'efficacité modérée	30
1.	Les traitements injectables.....	30
2.	Les traitements <i>per os</i>	34
B.	Les traitements de haute efficacité.....	37
1.	Les traitements jouant sur le trafic lymphocytaire	37
2.	Les traitements déplétifs	41
3.	Les thérapies de reconstitution immunitaire	45
IV.	Comment traiter la maladie ?	49
A.	Concept de NEDA	49
B.	Stratégies thérapeutiques	50
C.	Les relais thérapeutiques	51
V.	Objectif de l'étude	57
VI.	Article	58
VII.	Discussion	90
VIII.	Conclusion	100
IX.	Bibliographie	102

Table des figures

Figure 1 : Représentation schématique de l'évolution de la maladie de la sclérose en plaques de forme RR, SP, et PP. Modifié d'après Klineova S et Lublin FD.	23
Figure 2 : Recommandations du suivi IRM des patients traités selon l'OFSEP. Reproduit depuis Brisset JC et al.....	27
Figure 3 : Cibles d'action des différents DMT. Reproduit d'après McGinley MP et al.	31
Figure 4 : Balance sécurité et efficacité des différents des DMTs, ainsi que leur positionnement dans l'arsenal thérapeutique. Reproduit depuis Bigaut K et al.	32
Figure 5 : Représentation des recommandations concernant la durée de washout établis par la SFSEP. Reproduit depuis Bigaut K et al.	97

Table des tableaux

Tableau 1 : Critères de McDonald 2017 pour le diagnostic de sclérose en plaques débutant par une poussée clinique. Reproduit depuis Thompson et al.	25
Tableau 2 : Score de Rio modifié. Réalisé d'après Sormani MP et Rio J et al.....	53
Tableau 3 : Score dit de Sormani et al. Réalisé d'après Sormani MP et al.	53
Tableau 4 : Critères recommandés afin d'effectuer un relais thérapeutique dans la SEP RR. Reproduite d'après Freedman MS et al.	55

I. La sclérose en plaques

A. Généralités

La sclérose en plaques (SEP) est une pathologie inflammatoire chronique du système nerveux central (SNC) qui est la première cause de handicap non traumatique du sujet jeune. Les premières descriptions cliniques et histopathologiques ont été rapportées durant la première moitié du XX^{ème} siècle, cependant c'est Jean Martin Charcot qui dresse le portrait le plus complet en 1968 lors d'une de ses leçons à la Salpêtrière (1).

La SEP est une maladie relativement fréquente puisqu'atteignant plus de 2 millions de personnes dans le monde et environ 100 000 personnes en France (2). L'âge de début moyen se situe entre 20 et 20 ans avec une prédominance féminine marquée (sexe ratio 3 :1). Bien que l'étiologie de la SEP soit inconnue, la survenue de la maladie semble être influencée par différents facteurs. On note une disparité de l'incidence en France selon un gradient Nord-Est (prévalence moyenne estimée à 143/100 000 habitant) et Sud-Ouest (prévalence moyenne à 60/100 000 habitants), mais aussi dans le Monde selon la latitude du pays (3,4). Cette répartition géographique semble être particulièrement importante lors de l'enfance. En effet, il a été mis en évidence qu'une migration d'une zone à bas risque vers une zone à haut risque durant la petite enfance, est associée à un risque de SEP correspondant à la zone d'accueil (4). Cette disparité géographique pourrait être expliquée par un niveau d'ensoleillement différent, avec un risque plus important de carence en vitamine D dans les régions du Nord-Est. D'autres facteurs environnementaux ont été mis en évidence tels que le tabagisme ou l'obésité durant l'enfance (5). De plus, l'infection au Virus d'Epstein-Barr notamment tardive augmente le risque de développer la maladie (6). Sur le plan génétique, les porteurs de l'allèle HLA-DRB1*15:01 ont 3 fois plus de risque de développer la maladie (7).

B. Physiopathologie

La physiopathologie de la SEP n'est que partiellement connue. Il semble cependant clair que l'immunité innée et acquise participent toutes deux à la physiopathologie de la maladie, bien que le *trigger* de ces réponses immunitaires soit inconnu (8). Il s'agirait donc d'une maladie auto-immune médiée par des lymphocytes auto-réactifs migrants dans le SNC, entraînant une inflammation périvasculaire, menant à une démyélinisation.

La SEP est caractérisée par la survenue de plaques de démyélinisation au niveau de la substance blanche et de la substance grise du SNC. Celles-ci sont cependant plus fréquentes aux niveaux de la substance blanche périventriculaire et médullaire, au niveau du tronc cérébral et des nerfs optiques. Ces plaques sont responsables d'une altération de la myéline et donc de la conduction nerveuse, pouvant entraîner de façon secondaire une atteinte axonale. Sur le plan histologique, ces lésions sont définies par la présence d'un infiltrat de cellules de l'immunité avec principalement des macrophages, des lymphocytes T, des cellules microgliales et des lymphocytes B.

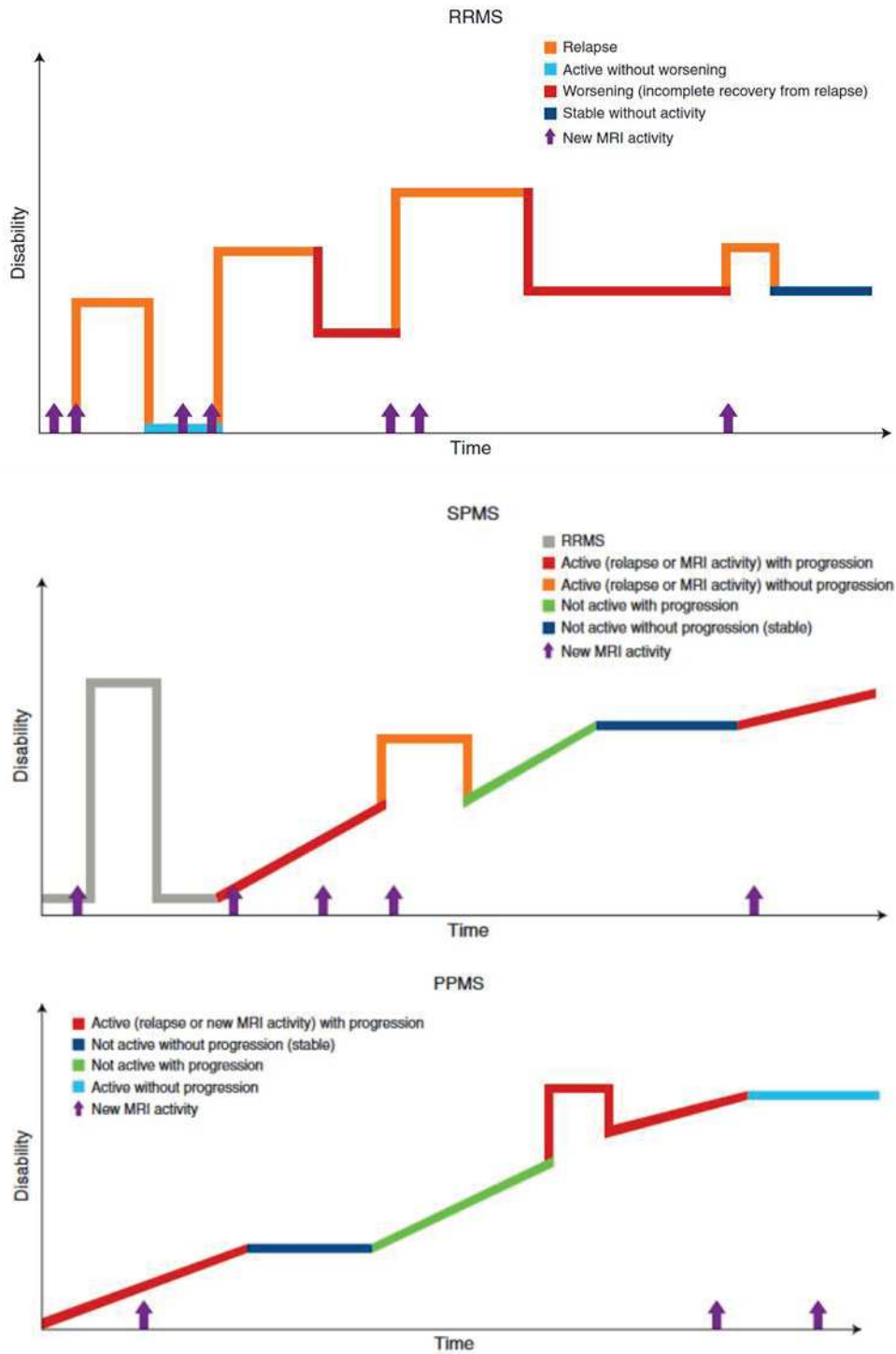
C. Formes phénotypiques

La SEP se définit par 2 événements principaux : la survenue au cours du temps de poussées et/ou d'une progression. Les poussées sont des épisodes de déficits neurologiques durant plus de 24h pouvant être totalement réversibles ou non. Les symptômes sont variés ; troubles moteurs, sensitifs, visuels, sphinctériens ; et concordent avec la zone fonctionnelle atteinte par la poussée. La progression est l'installation progressive et continue, sur au moins 1 an, de symptômes générant un handicap.

La première classification phénotypique a été proposée en 1996 par la National Multiple Sclerosis Society (NMSS), afin de standardiser la terminologie clinique pour les cliniciens, mais aussi pour la recherche clinique. Cette classification définissait 4 formes évolutives de la maladie (9). La forme la plus caractéristique est celle de la SEP récurrente-rémittente (SEP RR) avec la survenue de plusieurs poussées successives, avec récupération complète ou parfois constitution de séquelles, sans progression de handicap entre les poussées. Après la survenue de ces épisodes neurologiques successifs, il peut apparaître une phase de progression du handicap appelée SEP secondairement progressive (SEP SP), constituant la deuxième forme. Dans environ 15% des cas, la SEP est dite primaire progressive (SEP PP), 3^{ème} sous type, définie par une phase de progression continue du handicap d'emblée. Enfin, de façon bien plus rare, il était décrit la SEP récurrente progressive, où à une progression continue du handicap se surajoute des poussées.

En 2013, cette classification fut modifiée afin d'introduire la survenue de variations temporelles au cours de l'évolution de la maladie concernant l'activité et la progression du handicap (10). C'est ainsi qu'au cours du temps la forme RR peut être qualifiée en sus d'active ou non active, de stable ou avec aggravation, et les formes progressives qualifiées d'actives ou non actives, et avec ou sans progression (11) (**Figure 1**). Le concept de SEP récurrente progressive disparaît donc car correspondant finalement à une SEP progressive active. En plus de ces modifications, deux nouveaux phénotypes compatibles avec une SEP, sont introduits. On notera tout d'abord celui du syndrome clinique isolé ou « *clinically isolated syndrome* » (CIS) qui correspond à un premier événement démyélinisant compatible avec le diagnostic de SEP sans remplir de façon complète les critères de dissémination temporelle ou spatiale. Sur le plan radiologique, est aussi introduit la notion de syndrome radiologique isolé ou « *radiologically isolated syndrome* » (RIS) où des lésions compatibles avec une SEP sont découvertes de façon fortuite sans événement clinique ou symptômes associés.

Figure 1 : Représentation schématique de l'évolution de la maladie de la sclérose en plaques de forme RR, SP, et PP. Modifié d'après Klineova S et Lublin FD, *Clinical Course of Multiple Sclerosis*. Cold Spring Harb Perspect Med. 4 sept 2018;8(9):a028928.



II. Diagnostiquer et évaluer la maladie

A. Evolution des critères diagnostiques

Les critères diagnostiques de la SEP ont vécu d'importants changements au cours des cinquante dernières années. Cependant, ces critères ont toujours eu comme objectif commun de confirmer la présence d'une maladie évolutive dans l'espace et dans le temps : la dissémination spatiale et temporelle.

En 1983, les critères de Poser permettaient de définir le diagnostic de SEP « définie » ou « probable » selon la présence de critères cliniques appuyés - ou non - par des critères paracliniques. Il pouvait d'agir de la présence d'anomalies lors de potentiels évoqués, d'imageries du système nerveux central, d'un examen urologique et déjà de l'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) avec la présence de bandes oligoclonales (BOC) spécifiques au LCR (12).

Les années suivantes ont été marquées par le développement des techniques d'imagerie cérébrale et notamment de l'IRM. Déjà en 1997, avec les critères de Barkhof, la première IRM cérébrale après une première poussée permettait de quantifier le risque de développer une SEP cliniquement définie : présence d'une prise de contraste après injection de gadolinium, nombre de lésions et leurs localisations (périventriculaires, juxtacorticales ou infratentorielles) (13).

C'est finalement en 2001, avec les critères de McDonald, que l'IRM prend toute sa place pour le diagnostic de la SEP (14). L'IRM permettant ainsi de mettre en évidence, et parfois de dater, des lésions inflammatoires, asymptomatiques et insondables par l'examen clinique.

Plusieurs révisions de ces critères ont été publiées périodiquement afin de diagnostiquer la maladie de façon toujours plus précoce (15). En 2017, avec la dernière révision, la présence de BOC spécifiques du LCR est réintroduite dans les critères de McDonald (16) (**Tableau 1**). Leurs

Tableau 1 : Critères de McDonald 2017 pour le diagnostic de sclérose en plaques débutant par une poussée clinique. Reproduit depuis Thompson et al, *Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria*. The Lancet Neurology. 1 févr 2018;17(2):162-73.

	Number of lesions with objective clinical evidence	Additional data needed for a diagnosis of multiple sclerosis
≥ 2 poussées cliniques	≥ 2	None*
≥ 2 poussées cliniques	1 and clearcut historical evidence of a prior attack involving a lesion in a distinct anatomic location ‡	None*
≥ 2 clinical 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 a second clinical attack or by MRI or demonstration of CSF-specific oligoclonal bands†
1 clinical attack	1	Dissemination in space , demonstrated by a second clinical attack implicating a different CNS site or by MRI AND Dissemination in time , demonstrated by a second 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 MS. If MS is suspected by virtue of a CIS but the 2017 McDonald Criteria are not completely met, the diagnosis is "possible MS." If another diagnosis arises during the evaluation that better explains the clinical presentation, the diagnosis is "not MS."

‡ 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 prior inflammatory demyelinating attack; at least one attack, however, must be supported by objective findings. In the absence of residual objective evidence, caution is needed.

* No additional tests are required to demonstrate DIS and DIT. However, unless MRI is not possible, brain MRI should be obtained in all patients in whom the diagnosis of MS is being considered. In addition, spinal cord MRI and/or CSF examination should be considered in patients with insufficient clinical and MRI evidence supporting MS, with a non-classical presentation, or with atypical features. If imaging or other tests (e.g. CSF) are undertaken and are negative, caution needs to be taken before making a diagnosis of MS, and alternative diagnoses should be considered. There must be no better explanation for the clinical presentation and objective evidence must be present to support a diagnosis of MS.

† The presence of CSF OCBs does not demonstrate DIT per se but can substitute for demonstration of DIT.

présences permettent de se substituer au critère de dissémination temporelle, correspondant finalement au diagnostic de « *laboratory-supported definite MS* » déjà présent dans les critères de Poser de 1983 (12), permettant un diagnostic encore plus précoce après un seul évènement clinique en comparaison aux précédentes révisions (17).

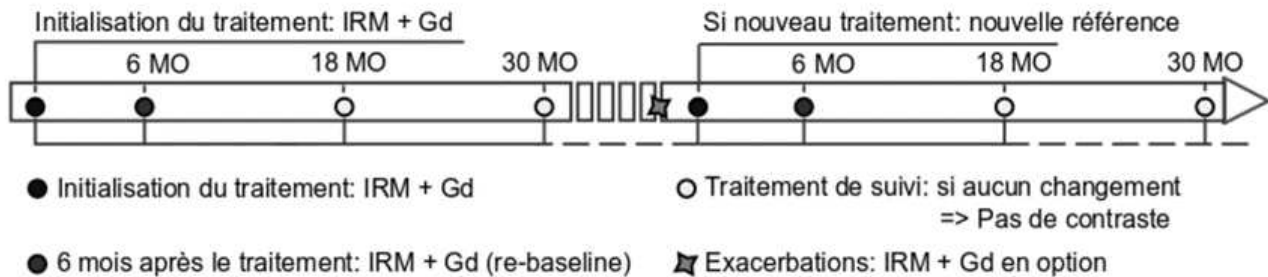
B. Evaluation de l'activité de la maladie et du handicap

Evaluation de l'activité

L'activité clinique du patient ou d'une cohorte est évaluée par l'analyse du taux annualisé de poussées (TAP) (18). Une poussée est définie comme la survenue ou la réapparition de symptômes neurologiques, en l'absence de fièvre ou d'infection, pendant au minimum 24h et à distance d'au moins 30 jours du dernier évènement neurologique (16).

Cependant certaines lésions sont asymptomatiques nécessitant une surveillance radiologique régulière à la recherche d'une activité infraclinique sur l'IRM cérébrale ou médullaire. On recherchera notamment l'apparition ou l'élargissement de lésions T2 FLAIR, ou d'une prise de contraste après injection de gadolinium. En France, des protocoles standardisés pour la réalisation d'IRM cérébrales et médullaires ont été proposés par l'Observatoire Français de la Sclérose En Plaques (OFSEP). Ces protocoles concernent notamment les séquences IRM nécessaires au diagnostic, lors de l'introduction d'un nouveau traitement et au cours de suivi (19–21). Ainsi lors de l'introduction d'un traitement ou lors d'un changement de traitement (**Figure 2**) : il est conseillé de réaliser une IRM de *baseline* puis une IRM de *re-baseline* à 6 mois de l'introduction du traitement. En effet, les traitements n'atteignent leur efficacité maximale qu'après un certain délai, ainsi la survenue de nouvelles lésions entre l'IRM de *baseline* et de *re-baseline* ne serait pas en lien avec un défaut d'efficacité du traitement, mais plutôt avec l'évolution spontanée de la maladie « en attendant » l'effet du traitement.

Figure 2 : Recommandations du suivi IRM des patients traités selon l'OFSEP. Reproduit depuis Brisset JC et al, *Update on brain MRI for the diagnosis and follow-up of MS patients*. Presse Med. juin 2021;50(2):104067.



Conformément aux suggestions faites par l'Agence Européenne des Médicaments et à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament, l'OFSEP recommande l'utilisation de produit de contraste macrocyclique à la dose de 0,1 mmol par kilogramme.

Evaluation du handicap

Le retentissement fonctionnel de la maladie est habituellement évalué par l'échelle validée, appelée « *Expanded Disability Status Scale* » (EDSS) (22). L'EDSS évalue plusieurs systèmes fonctionnels dont l'atteinte est mesurée de 0 à 6 : le système pyramidal, cérébelleux, visuel, sensitif, etc. Cette échelle comprend 19 niveaux différents allant de 0 (pas de retentissement ou d'anomalie à l'examen clinique liés à la SEP) à 10 (décès lié à la SEP). Les principales étapes clés de l'EDSS sont le score 4.0 : Capacité de marcher 500m environ sans aide ni repos et le score 6.0 : Nécessité d'une aide unilatérale pour parcourir 100m. La progression du handicap est définie par une augmentation de l'EDSS supérieur à 1.5 si le score initial était de 0, supérieur à 1.0 si le score était <5.5, et supérieur à 0.5 si le score était ≥ 5.5 .

L'EDSS est une échelle uniquement cotée par le clinicien et qui ne prend pas en compte les plaintes rapportées par le patient. Le score « *Patient-Determined Disease Steps* » (PDDS) est une échelle validée permettant au patient de quantifier son propre ressenti concernant son

handicap. Il a été mis en évidence une importante corrélation entre l'EDSS et le PDDS notamment pour les atteintes concernant le système pyramidal et cérébelleux (23).

L'évaluation du handicap peut être complétée par d'autres scores. Le « *Multiple Sclerosis Functionnal Composite* » (MSFC) est un score validé, composé de 3 tests (24). Le premier test est un test de marche, le « *Timed 25-Foot Walk* » (T25FW) dont le but est de mesurer le temps nécessaire au patient pour réaliser 25 pieds soit environ 8 mètres. La moyenne de 2 essais consécutifs est utilisée. De plus le MSFC est aussi constitué d'un test de dextérité manuelle, le « *9-Hole Peg Test* » (9HPT) dont l'objectif est de chronométrer la vitesse à laquelle le patient peut enfoncer 9 bâtons dans 9 trous, puis les retirer en utilisant une seule main. La moyenne de deux essais avec la main dominante et la moyenne de deux essais avec la main non dominante sont comptabilisées. Enfin, il contient aussi un test cognitif, le « *Paced Auditory Serial Addition test* » (PASAT) est un test auditif où le patient doit additionner à haute voix le nombre qu'il vient d'entendre avec le nombre précédent. Pour le T25FW et le 9HPT, qui sont facilement réalisables, une augmentation de plus 20% de temps à 1 an pour réaliser ces 2 tests est considéré comme cliniquement significatif (25,26). Il est discuté que le PASAT soit remplacé par le « *Symbol Digit Modalities Test* » (SDMT), plus facilement réalisable en routine. Il s'agit d'un test cognitif où le patient doit associer un maximum de symboles à son chiffre correspondant en 90 secondes (27).

C. Facteurs pronostiques de la maladie

Plusieurs études ont permis de mettre en évidence différents facteurs associés à une mauvaise évolution de la maladie à long terme : l'installation d'un handicap sévère ou une transition en forme SP. Ces éléments doivent être recherchés et analysés lors du diagnostic et du suivi afin d'optimiser la prise en charge des patients.

Concernant les critères démographiques, un âge élevé au diagnostic (28–31), le sexe masculin (32,33), l'ethnie non caucasienne (34,35) et la présence de comorbidités tels que le tabagisme, l'obésité, une dyslipidémie, ou des pathologies psychiatriques (36–38) sont reconnus comme étant des facteurs pronostics de mauvaise évolution.

Sur le plan clinique, les éléments suivants sont considérés comme pronostics d'un plus haut risque de progression ou de handicap sévère : la symptomatologie de la 1^{ère} poussée (atteinte motrice, du tronc cérébral, cérébelleuse et sphinctérienne) (28,32,39), ainsi qu'une récupération incomplète après la première poussée (30,40,41). Il en est de même lorsqu'il existe un faible délai entre la première et la seconde poussée (41,42), ou une fréquence élevée de poussées durant les 2 ans (28) ou les 5 ans après le début de la maladie (32,40,41).

Concernant l'imagerie réalisée au diagnostic, une importante charge lésionnelle en séquence T2 (31,43), la présence de prise de contraste après injection de gadolinium (31), la présence de lésions médullaires ou infratentorielles (31) semblent être des facteurs pronostics de mauvaise évolution de la maladie. Enfin, l'atrophie cérébrale notamment de la substance grise (thalamus) est prédictive d'une aggravation plus rapide du score EDSS (44,45). De façon similaire, la réduction de l'épaisseur des fibres nerveuses rétiniennes en tomographie en cohérence optique (OCT) est prédictive de la progression du handicap sur le plan physique et cognitif (46).

III. L'arsenal thérapeutique

La prise en charge et l'évolution naturelle de la SEP ont été grandement modifiées depuis une vingtaine d'années du fait du développement et de la mise sur le marché de plus d'une dizaine de traitements de fond (« *disease modifying therapies* », DMT). Bien qu'ils aient des profils d'efficacité et de sécurité différents, ces traitements ont le point commun de jouer sur l'immunité en étant immunomodulateurs ou immunosuppresseurs, par des mécanismes d'action variables (**Figure 3**).

Pour faciliter la rédaction de recommandations concernant la prescription des DMT, ils sont actuellement classés selon le degré de réduction du TAP lors de leurs études pivots. Pour une réduction entre 30 et 50% du TAP en comparaison au placebo, le traitement est dit de moyenne efficacité. Les traitements de haute efficacité sont définis par une réduction du TAP supérieure à 50% par rapport au placebo ou par une réduction significative du TAP par rapport à un traitement de moyenne efficacité (47–49). Cette classification complète celle se basant sur le positionnement du traitement en termes de « lignes thérapeutiques » pour le clinicien, où nous séparons habituellement les traitements de 1^{ère} ligne, de 2^{ème} ligne et de 3^{ème} ligne (**Figure 4**).

A. Les traitements d'efficacité modérée

1. Les traitements injectables

Interférons Bêta

A partir des années 1993 aux Etats-Unis puis en 1996 en Europe, sont apparus les 1ers traitements immunomodulateurs de la SEP : les interférons (IFN) bêta-1b (BETAFERON®) en injection sous-cutané tous les 2 jours. Puis ont été mis à disposition les interférons bêta-1a

Figure 3 : Cibles d'action des différents DMT. Reproduit d'après McGinley MP et al, *Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review*. JAMA. 23 févr 2021;325(8):765-79.

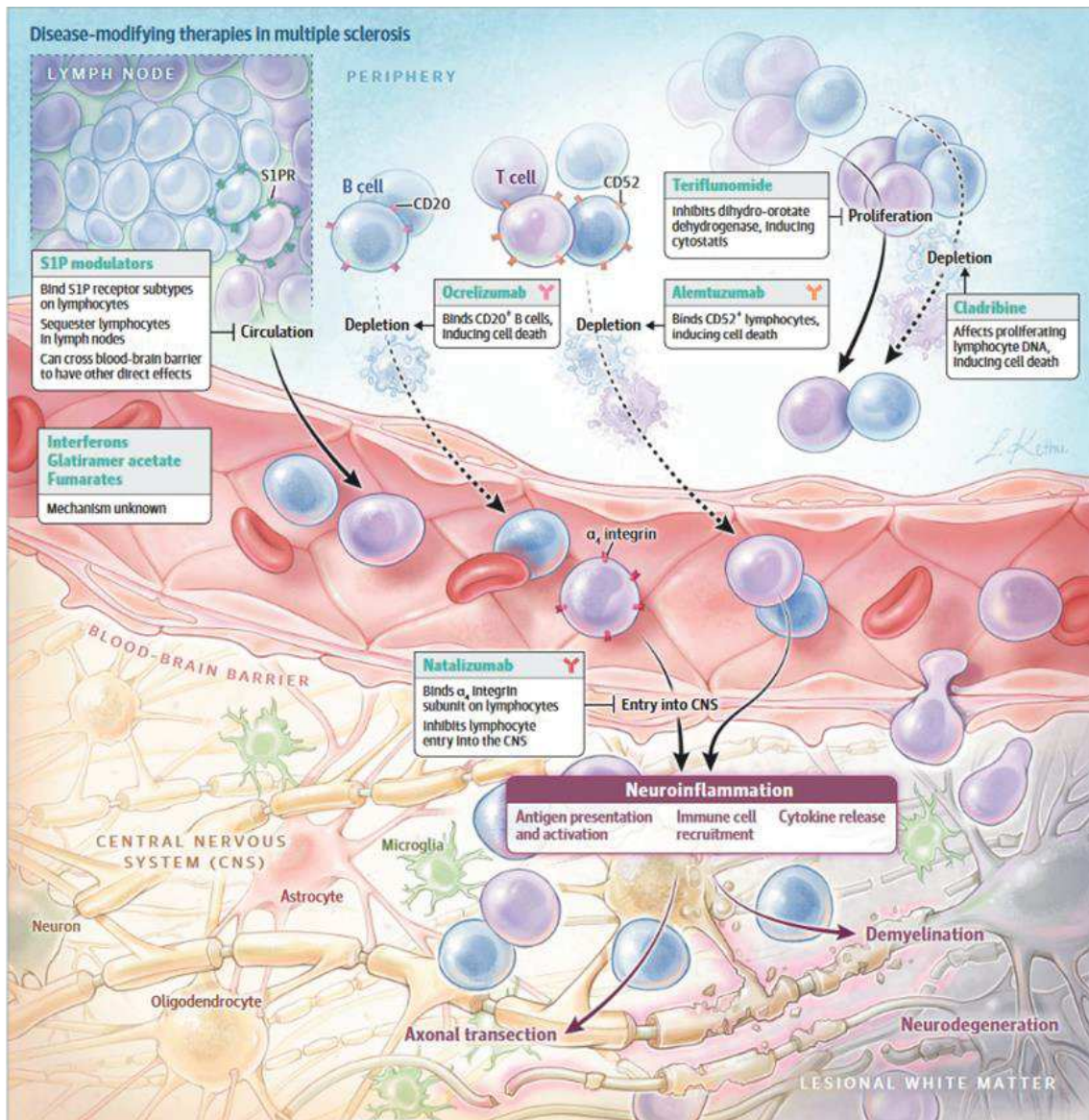
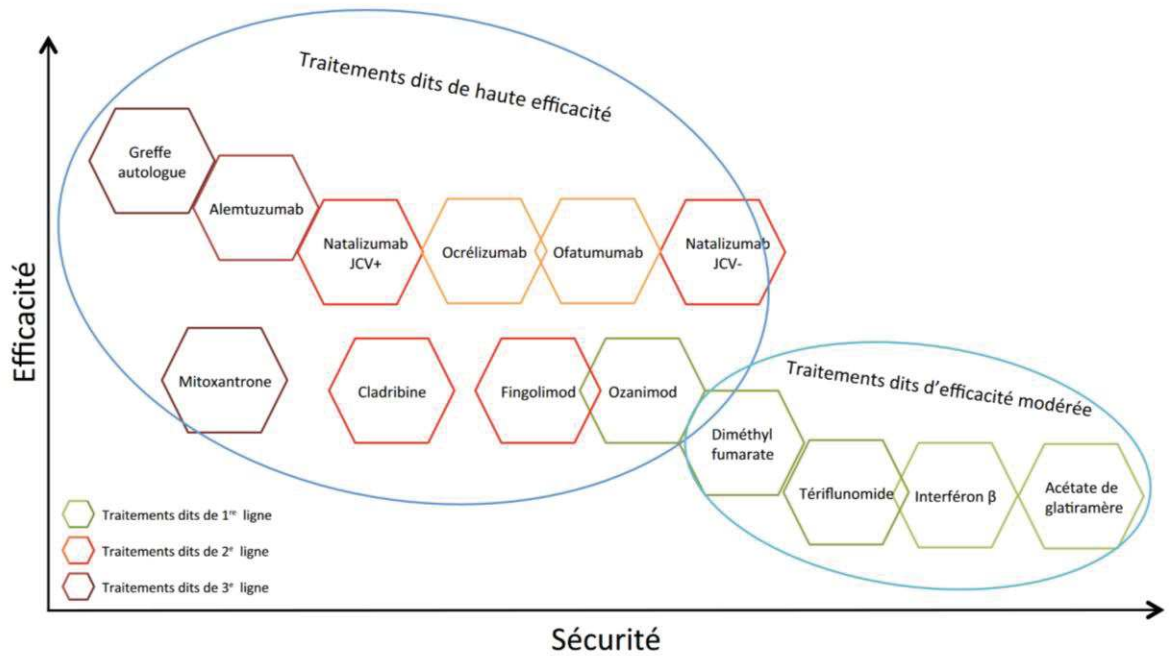


Figure 4 : Balance sécurité et efficacité des différents des DMTs, ainsi que leur positionnement dans l'arsenal thérapeutique. Adapté de Bigaut K et al, *Relais thérapeutiques dans la sclérose en plaques : pourquoi et comment ?* [Internet]. Neurologies. 2022



(AVONEX® et REBIF®) en injection, respectivement, intramusculaire une fois par semaine et sous-cutané trois fois par semaine. Il existe aussi une forme pégylée de l'interféron bêta-1a (PLEGRIDY®) permettant une administration bimensuelle après une phase d'introduction du traitement. Selon l'AMM, les IFN sont indiqués dans la prise en charges de la SEP RR, et dans le CIS. Certains IFN ont aussi une AMM dans le cadre du traitement de la SEP SP avec poussées (50–53).

Leur mode d'action n'est pas clairement identifié, mais plusieurs hypothèses ont été proposées. Les interférons- bêta pourraient moduler la sécrétion de cytokines, empêcher la migration des cellules immunitaires à travers la barrière hémato-encéphalique, inhiber l'activation des lymphocytes T ainsi que leur prolifération, et induire l'apoptose des lymphocytes T auto-réactifs (54).

Les études de phase III contre placebo ont mis en évidence une réduction significative d'environ 30% du nombre de poussées, ainsi qu'une réduction d'environ 50% du nombre de nouvelles lésions (55–58). Il était aussi constaté une réduction du pourcentage de patients présentant une progression du handicap (majoration de l'EDSS d'un point, confirmée à 3 mois) pour le REBIF® et le PLEGRIDY® en comparaison aux patients traités par placebo (57,58).

Sur le plan de la tolérance, les principaux effets secondaires sont les réactions au site d'injection principalement pour les formes sous cutanées, des syndromes pseudo-grippaux, des leucopénies et des anomalies du bilan hépatique (52).

Acétate de glatiramère

L'acétate de glatiramère (AG) ou COPAXONE® est disponible depuis 2002. Il est administré en injection sous-cutanée à la posologie de 20mg quotidiennement, ou de 40mg 3 fois par

semaine. Les indications thérapeutiques de l'AG selon l'AMM sont les patients adultes atteints de SEP RR ou avec un CIS (59).

Il s'agit d'un polymère composé de plusieurs acides aminés (glutamate, lysine, alanine et tyrosine). Il aurait une action immunomodulatrice en augmentant la production de lymphocytes T régulateurs, en altérant les mécanismes de présentation de l'antigène aux lymphocytes, et en induisant une tolérance immunitaire (60).

L'AG en comparaison au placebo entraîne une réduction du TAP d'environ 29% avec un TAP à 2 ans de 0,59 pour l'AG contre 0,84 pour le placebo ($p=0,007$), ainsi qu'une réduction du risque d'aggravation du handicap à 2 ans (20,8% des patients sous AG vs 28,8% sous placebo ; $p=0,037$) (61). Sur le plan radiologique, en comparaison au placebo, il a été mis en évidence une réduction de 29% du nombre de lésions prenant le contraste ($p=0,003$), ainsi qu'une réduction du nombre de nouvelles lésions visibles en séquence T1-Gadolinium et en séquence T2 ($p<0,001$) (62).

Les effets secondaires habituels sont des réactions aux sites d'injections et des réactions systémiques post-injections immédiates avec sensation d'oppression thoracique. Il n'y a pas nécessité de suivi biologique régulier. Sur le plan infectieux, le traitement par AG à long terme n'est pas associé à une augmentation du risque infectieux (63).

2. Les traitements *per os*

Tériflunomide

Le tériflunomide (TRF) ou AUBAGIO® est un traitement *per os* qui est disponible depuis 2014 en France, à la posologie de 14mg une fois par jour chez l'adulte. Il est indiqué selon l'AMM

dans le traitement des patients adultes et des enfants de plus de 10 ans atteints d'une SEP RR (64).

Il s'agit du métabolite actif du léflunomide (ARAVA®) indiqué dans la prise en charge du rhumatisme psoriasique et de la polyarthrite rhumatoïde. Il inhibe la prolifération des lymphocytes B et T en inhibant la dihydro-orotate deshydrogénase, permettant la synthèse de pyrimidine nécessaire à leur prolifération (65).

L'efficacité du TRF a été mise en évidence dans 2 études de phase III contre placebo : TEMSO (66) et TOWER (67). Le TAP chez les patients traités par teriflunomide 14mg était réduit d'environ 30% en comparaison au groupe contrôle ($p < 0,001$) (66,67). Il réduisait aussi le risque d'aggravation du handicap ($HR=0,68$; $p=0,0001$) (67). Pour l'activité radiologique, il existait une diminution de la charge lésionnelle en séquence T2 de 76% ($p < 0,001$), ainsi qu'une diminution du nombre de lésions réhaussées par le gadolinium de 80% ($p < 0,001$) (66).

Sur le plan de la tolérance, les principaux effets secondaires sont les troubles digestifs (diarrhées, nausées), une diminution de la densité capillaire, ainsi que des anomalies du bilan hépatique. Sur le plan infectieux, lors des études de phase III, il n'existait pas d'augmentation du risque d'infections graves en comparaison au placebo (66). Les infections sous TRF sont de sévérité moyenne (infections urinaires, infections respiratoires hautes, rhinopharyngites , grippe) (68).

Fumarates

Le diméthyl fumarate (DMF) ou TECFIDERA® est une molécule dérivée de l'acide fumarique utilisé dans la prise en charge du psoriasis. Il est administré à la dose d'entretien de

240mg deux fois par jour. Il est indiqué selon l'AMM dans le traitement des patients adultes et des enfants de plus de 13 ans atteints d'une SEP RR (69).

L'action du DMF est principalement médiée par l'activation de la voie transcriptionnelle du Nrf-2 (*nuclear factor erythroid-derived 2 like 2*) en favorisant notamment la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires et en réduisant celle de cytokines pro-inflammatoires, ainsi qu'en diminuant le taux de lymphocytes par apoptose. Il existerait aussi une augmentation de la transcription de gènes antioxydants dans les neurones et les cellules gliales (70).

Deux études de phase III contre placebo ont évalué l'efficacité du diméthyl fumarate : DEFINE (71) et CONFIRM (72). Le TAP chez les patients traités par DMF 240mg 2 fois par jour était réduit d'environ 47 % en comparaison au groupe contrôle ($p < 0,001$) (71,72). Il existait aussi une réduction de 38% de la progression du handicap versus placebo ($p < 0,001$) (71). Concernant l'activité radiologique, le traitement par DMF entraînait à 2 ans une réduction du nombre de nouvelles lésions ou l'élargissement de lésions en séquence T2 de 85% ($p < 0,001$), ainsi qu'une réduction du nombre de lésions prenant le contraste de 90% ($p < 0,001$) (71).

Les effets secondaires les plus fréquents sont les flushs, les troubles digestifs (diarrhées, vomissements, douleurs abdominales), les infections respiratoires hautes et le prurit. Sur le plan biologique, on note des lymphopénies et des anomalies du bilan hépatique. Il est recommandé d'arrêter le DMF lors de lymphopénie inférieure à $0,5 \times 10^9/L$ persistante pendant plus de 6 mois. Concernant le risque infectieux, lors des études de phase III et de leur prolongation, le DMF n'était pas associé à une augmentation du risque infectieux en comparaison aux groupes contrôles (71–73). De rares cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été décrits principalement lors de lymphopénie marquée (73,74).

Le diroximel fumarate (DRF) ou VUMERITY® a récemment obtenu l'AMM dans le traitement des patients adultes atteints de SEP RR (75). Le DRF et le DMF ont le même métabolite actif. Lors d'une étude en double aveugle, il a été mis en évidence un meilleur profil de tolérance du DRF sur le plan digestif et moins d'arrêt du fait d'effets secondaires en comparaison au DMF (76).

B. Les traitements de haute efficacité

1. Les traitements jouant sur le trafic lymphocytaire

Natalizumab

Le natalizumab (NTZ) ou TYSABRI® est le premier anticorps monoclonal développé dans le traitement de la SEP. Il est disponible en France depuis 2007 et est administré à la dose de 300mg IV toutes les 4 semaines, et depuis 2021, par voie sous cutanée. Il est indiqué en France chez les adultes atteints d'une SEP RR présentant une forme très active malgré un traitement de fond bien conduit, ou une forme sévère et d'évolution rapide (au moins 2 poussées invalidantes en 1 an associées à plusieurs lésions cérébrales avec prise de contraste ou à une augmentation significative de la charge lésionnelle) (77).

Il s'agit d'un anticorps monoclonal recombinant humanisé dirigé contre la sous-unité $\alpha 4\beta 1$ de l'intégrine VLA4 (*very late activating antigen-4*) exprimée à la surface des leucocytes (hors polynucléaires neutrophiles). De façon physiologique, en se liant au VCAM1 (*vascular cell adhesion molecule-1*) qui est exprimé par l'endothélium vasculaire activé, le VLA4 permet le passage des lymphocytes à travers la barrière hémato-encéphalique. Ainsi, le NTZ en se fixant à la sous-unité $\alpha 4\beta 1$ du VLA4, bloque la liaison VLA4-VCAM1, empêchant ainsi la migration des

lymphocytes activés vers le système nerveux central. Par son mécanisme d'action, le NTZ augmente donc de façon significative le nombre de lymphocytes circulants (78).

Deux études pivots de phase III ont permis de démontrer l'efficacité du NTZ : AFFIRM (79) et SENTINEL (80). En comparaison au groupe placebo, chez les patients traités par NTZ, le taux de poussées à 1 an était réduit de 68% ($p < 0,001$), et la probabilité d'aggravation du score EDSS à 2 ans était significativement réduite ($HR=0,58$; $p < 0,001$) (79). Sur le plan radiologique, le NTZ réduisait de 83% la survenue de nouvelles lésions T2 ou leur élargissement ($p < 0,001$), et de 92% le nombre de lésions prenant le contraste ($p < 0,001$) (79). En comparaison au placebo, la proportion de patients sans activité clinique ou radiologique ni progression du handicap à 2 ans de suivi était multiplié par 5,3 sous NTZ (81)

Sur le plan de la tolérance, les effets indésirables (EI) les plus fréquents sont des réactions liées à la perfusion (céphalées, asthénie) survenant chez un quart des patients (79). Ces réactions liées à la perfusion sont associées à la présence plus fréquente d'anticorps anti-natalizumab (82). La présence d'anticorps anti-natalizumab entraîne une perte d'efficacité du traitement (TAP, progression du handicap, activité radiologique) en comparaison aux patients sans anticorps. Ces anticorps doivent donc être recherchés en cas de réponse non optimale au traitement, ou en cas de survenue de réactions liées à la perfusion de façon répétée (82). Sur le plan infectieux, lors des études pivots, la survenue d'infections était similaire entre le groupe traité et le groupe contrôle (79). Les infections les plus fréquentes étaient les rhinopharyngites, la grippe, les infections respiratoires d'origine virale et les infections urinaires. Cependant, l'effet indésirable le plus redouté du natalizumab est la survenue de la LEMP (83) . Il s'agit d'une infection opportuniste liée à la réactivation du virus John-Cunningham (JCV) entraînant une atteinte démyélinisante diffuse du système nerveux central. Le diagnostic repose sur une clinique

compatible, sur l'IRM et sur la détection du JCV par PCR dans le LCR (83). La durée du traitement par NTZ, une sérologie JCV positive, l'index JC virus, et une exposition antérieure à un traitement immunosuppresseurs constituent les facteurs de risque de LEMP (84). L'incidence initiale de la LEMP lors d'un traitement par NTZ était d'environ 4/1000. La connaissance des facteurs de risque a permis de mettre en place une stratégie de stratification du risque de LEMP limitant ainsi son incidence (84,85).

Modulateurs des récepteurs à la S1P

Le fingolimod (FTY) ou GILENYA® est disponible depuis 2011 en France. Il a été le premier traitement *per os* validé dans le traitement de la SEP. La posologie recommandée chez l'adulte est de 0,5mg par voie orale une fois par jour. Il est indiqué chez les patients adultes et les enfants âgés de plus de 10 ans atteints d'une forme très active de SEP RR malgré un traitement de fond bien conduit, ou une forme sévère et d'évolution rapide (au moins 2 poussées invalidantes en 1 an associées à plusieurs lésions cérébrales avec prise de contraste ou à une augmentation significative de la charge lésionnelle) (86).

Le FTY est phosphorylé puis se fixe sur les récepteurs à la sphingosine 1-phosphate (S1P) de type 1 présents sur les lymphocytes. Ces récepteurs sont nécessaires à la migration des lymphocytes matures hors des ganglions lymphatiques. En inhibant les récepteurs à la S1P, il provoque ainsi la séquestration des lymphocytes matures dans les ganglions et module le trafic lymphocytaire. Il limite ainsi l'infiltration des lymphocytes autoréactifs dans le SNC. Les récepteurs à la S1P sont aussi exprimés par plusieurs cellules du SNC (neurones, oligodendrocytes...) et influencent la prolifération, la morphologie et la migration cellulaire. Le

FTY ayant la capacité de traverser la barrière hémato-encéphalique, il pourrait aussi avoir un effet sur les cellules du SNC (87).

L'efficacité du FTY versus placebo a été démontrée dans plusieurs études de phase III telles que FREEDOMS I (88) et FREEDOMS II (89). Concernant l'activité clinique, il a été constaté une réduction du TAP de plus de 50% dans les 2 études ($p < 0,001$), ainsi qu'une diminution du risque de majoration du handicap à 2 ans ($HR = 0,70$; $p < 0,02$). Sur le plan radiologique, le FTY était supérieur au placebo concernant le nombre de nouvelles lésions T2 ou l'élargissement de lésions T2, le nombre de lésions prenant le contraste et la perte de volume cérébral ($p < 0,0001$). L'étude TRANSFORMS comparant le fingolimod à l'interféron bêta 1a en intramusculaire, a prouvé la supériorité du FTY avec une réduction de 52% du TAP ($p < 0,001$), et une réduction de l'activité radiologique (lésions T2 ou prise de contraste) ($p < 0,001$). Il n'a pas été mis en évidence de différence concernant la progression du handicap (90).

Concernant la tolérance, les EI les plus fréquents sont des anomalies biologiques avec une lymphopénie et des cytolyses hépatiques. Sur le plan cardiologique, le FTY a un effet bradycardisant transitoire après la prise pouvant entraîner des blocs de conduction, ainsi qu'une hypotension. Chez 0,4% des patients, il a été mis en évidence la survenue d'un œdème maculaire principalement entre le 3^{ème} et le 4^{ème} mois de traitement, nécessitant l'arrêt du traitement. Sur le plan infectieux, la survenue d'infections était similaire dans le groupe FTY et le groupe placebo dans FREEDOMS. Il y avait cependant plus d'infections zostériennes dans le groupe FTY (88,89). De façon plus rare, des cas de LEMP (91) et de méningites à cryptocoques ont été signalés (92,93). Plus récemment, il a été décrit une augmentation du risque de maladies liées à une infection au papillomavirus humain (HPV) tels que des condylomes, des cancers du col de l'utérus et des cancers ORL (94,95), ainsi qu'une augmentation du risque des cancers cutanés (96,97).

Le ponésimod (PONVORY®), un autre modulateur du récepteur à la S1P, a obtenu une AMM en 2021 dans le traitement des SEP RR active en 1^{ère} ligne. Il a notamment pour avantage en comparaison au FTY, une meilleure tolérance cardiaque (98,99).

2. Les traitements déplétifs

Rituximab

Le rituximab (RTX) est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20, initialement approuvé pour le traitement des lymphomes B. Bien que la commercialisation officielle du RTX pour la SEP n'a pas été aboutie, le RTX est prescrit hors-AMM dans de nombreux pays pour la prise en charge de la SEP RR mais aussi dans la SEP de forme progressive (SEP SP, et SEP PP). Il est administré par voie intraveineuse, après une phase induction initiale, à la dose de 1000mg par 6 mois (100).

Le RTX est un anticorps monoclonal chimérique ciblant les lymphocytes B exprimant la protéine transmembranaire CD20. Il entraîne une déplétion rapide des lymphocytes B dans le sérum mais aussi dans le LCR par un mécanisme de cytotoxicité dépendante du complément et d'une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps. La déplétion des lymphocytes B entraînerait une modification de la production de cytokines, et une modulation indirecte des lymphocytes T (101).

Les effets du RTX dans la SEP RR ont été analysés à partir de 2004, d'abord dans une série de cas, puis confirmés dans une étude de phase II multicentrique. Cette étude en double aveugle contre placebo a mis en évidence qu'une seule cure de RTX permettait de réduire significativement le TAP ($p < 0,001$) et le nombre de nouvelles lésions prenant le contraste

($p < 0,001$) sur une durée de 48 semaines (102). Une étude Suédoise grâce à un score de propension a comparé l'efficacité du RTX en comparaison aux IFN ou à l'AG. Le RTX était associé à une réduction du TAP de 87% en comparaison aux DMT injectables (103). L'efficacité du RTX a aussi été démontrée lors des relais thérapeutiques notamment lors de la persistance d'activité clinique et/ou radiologique malgré un traitement antérieur par un autre DMT (104,105).

Pour les formes progressives, l'étude OLYMPUS (RTX vs placebo) pour la forme PP n'a pas mis en évidence de différence significative concernant le temps pour atteindre une majoration de l'EDSS. Cependant, lors des analyses en sous-groupes, ce temps était allongé pour les patients traités par RTX âgés de moins de 51 ans ($HR=0,52$: $p=0,01$), et avec des lésions prenant le contraste ($HR=0,41$, $p=0,007$) en comparaison au placebo. Le RTX serait donc plus efficace chez les patients jeunes avec des lésions inflammatoires atteints d'une forme progressive. Concernant l'imagerie, le groupe RTX avait une majoration de la charge lésionnelle plus faible en comparaison au groupe placebo ($p < 0,001$) (106).

Concernant les EI, on notera des réactions associées à la perfusion (fièvre, rash, frisson) dont le risque diminue lors des perfusions successives (101). Il existe une susceptibilité aux infections qui augmente après une longue période de traitement notamment pour les infections respiratoires hautes et urinaires (107). Ce sur risque infectieux est en partie lié aux développements d'une hypogammaglobulinémie progressive aux cours du traitement (101). Dans l'étude OLYMPUS, il y avait plus d'infections sévères dans le groupe traité que dans le groupe placebo (4,5% vs 1%) (106). La réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) induisant parfois une hépatite fulminante, voir le décès est le risque infectieux majeur sous anti-CD20. Un dépistage du VHB doit donc être effectué avant toute instauration d'un traitement par RTX (100).

Il existerait aussi un risque de LEMP avec cependant une incidence bien moindre que sous NTZ ou FTY (1/32 000 patients) (108).

Ocrelizumab et apparenté

L'ocrelizumab (OCR) ou OCREVUS®, est un anticorps monoclonal humanisé anti-CD20 approuvé depuis 2017 dans le traitement de la SEP. Il est le premier traitement approuvé dans le traitement de la forme PP. Il est administré ; après une phase d'induction de 2 doses de 300mg IV à 2 semaines d'intervalle ; à la dose de 600mg IV tous les 6 mois (109). Il est indiqué en France chez les adultes atteints d'une SEP récurrente active (SEP-RR ou SEP-SP avec poussées) en traitement de première ou deuxième intention (110) ; ainsi que chez les patients adultes atteints de SEP PP à un stade précoce en termes de durée d'évolution de la maladie et de niveau de handicap, associé à des signes radiologiques caractéristiques en faveur de la persistance d'une activité inflammatoire (111).

De façon similaire au RTX, l'OCR est un anticorps monoclonal humanisé ciblant les lymphocytes B exprimant la protéine transmembranaire CD20. La protéine CD20 n'est pas présente sur les précurseurs précoces des lymphocytes B et sur les plasmocytes. L'OCR entraînerait une diminution du nombre et de la fonction des lymphocytes B porteurs de CD20 tout en conservant la capacité de reconstitution d'un stock de lymphocytes B, et l'immunité humorale préexistante (109).

Pour la SEP de forme récurrente, les études de phase III, OPERA et OPERA II, en double-aveugle versus interféron β -1a ont permis de mettre en évidence l'efficacité de l'OCR. Il existait une réduction du TAP d'environ 46% ($p < 0,0001$), ainsi que du pourcentage de patients avec progression du handicap à 12 et 24 semaines ($HR = 0,60$; $p < 0,0001$). Sur le plan radiologique, le

nombre de lésions prenant le contraste était réduit de plus de 90% en comparaison au groupe traité par interféron β -1a. On notait aussi une amélioration du score MSFC (112). Concernant la forme PP, lors de l'étude de phase III ORATORIO (113) en double aveugle versus placebo, le pourcentage de patient avec une progression du handicap confirmé était réduit d'environ 25% à 24 semaines dans le groupe traité ($p=0,04$). Sur le plan radiologique, la charge lésionnelle T2 ($p<0,001$), ainsi que le pourcentage de perte de volume cérébral était réduit ($p=0,02$) (113).

Concernant la tolérance, dans l'étude OPERA, les EI les plus fréquents étaient les réactions liées à la perfusion, des céphalées, ainsi que des infections (rhinopharyngites, infections respiratoires hautes et urinaires). Les infections sévères étaient moins fréquentes dans le groupe OCR en comparaison au groupe IFN (1,3% vs 2,9%) (112). Le nombre d'infections liées au virus de l'herpès (HSV), principalement des atteintes orales, étaient plus fréquentes dans le groupe OCR en comparaison à l'IFN (5,9% vs 3,4%) (112) et au placebo (4,7% vs 3,3%) (113). De même que pour le RTX, il existe un risque de réactivation du VHB nécessitant un dépistage sérologique avant le début du traitement (109), ainsi qu'un risque d'hypogammaglobulinémie. Il existe un risque théorique de LEMP sous OCR. En effet, il a été publié plusieurs cas de LEMP chez des patients sous OCR, cependant la LEMP s'était développée quelques mois après l'arrêt du précédent traitement, et seulement après un court temps depuis l'introduction de l'OCR : l'effet immunosuppresseur de l'OCR n'étant probablement pas à son maximum, et donc probablement pas responsable de la survenue de LEMP (68).

L'ofatumumab (KESIMPTA®) est un anticorps monoclonal humain anti-CD20. L'AMM a été obtenue récemment avec les mêmes indications que l'OCR. Cet anti-CD20 à l'avantage d'être administré par voie sous-cutanée de façon mensuelle, après une phase d'introduction initiale (114). Son efficacité a été démontrée lors d'une étude de phase III en comparaison au

teriflunomide pour les patients adultes atteints d'une SEP RR ou SP, avec notamment une réduction de plus de 50% du TAP (115).

3. Les thérapies de reconstitution immunitaire

Généralités

La troisième catégorie des traitements de haute efficacité sont les traitements entraînant une reconstitution immunitaire ou *immune reconstitution therapies* (IRT). A la différence des autres DMT, il s'agit de molécules qui ne sont pas administrées de façon continue, mais de façon séquentielle. Le but de cette approche thérapeutique est de réaliser une sorte de « remise à zéro » du système immunitaire pathologique avec une efficacité durable après la phase thérapeutique. En effet, après une phase de déplétion du système immunitaire plus ou moins spécifique, la phase de reconstitution immunitaire entraîne des changements qualitatifs de la fonction immunitaire dans le but d'obtenir une tolérance immunitaire acquise persistante (116,117). On peut distinguer les IRT non sélectives impactant le système immunitaire inné et adaptatif et les IRT sélectives avec une action seulement sur le système immunitaire adaptatif (116).

Reconstitution immunitaire non sélective

La greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues est le modèle prototypique de l'IRT non sélective. De la même façon qu'en oncohématologie, l'objectif est de supprimer de façon radicale, à l'aide de chimiothérapie, les cellules et leurs progéniteurs pathogènes afin de limiter le processus pathologique. Depuis les années 1990, plus de 700 patients ont bénéficié de

cette prise en charge : 75% de ces patients étaient stables sur le plan de l'EDSS après un suivi moyen de 48 mois. Soixante-trois pourcents des patients était libre d'activité clinique, radiologique et de progression du handicap à 48 mois (118). Cette efficacité est à mettre en balance avec une mortalité liée à la greffe estimée à 1,34% des patients, limitant son utilisation en pratique à certaines formes très sévères de SEP. Cependant, l'utilisation de chimiothérapies d'induction non myéloablatives a permis de nettement diminuer ce risque de mortalité (119).

La mitoxantrone (MTX) est une anthracycline ayant une AMM depuis 2003 dans le traitement de la « SEP récurrente hautement active (SEP-RR ou SEP-SP) associée à une invalidité et évoluant rapidement lorsqu'aucune alternative thérapeutique n'existe » (120). C'est une molécule du groupe des anthracyclines, inhibant l'activité de la topoisomérase II, qui empêche la prolifération des macrophages et des lymphocytes B et T, empêche la présentation d'antigènes et diminue la production de cytokines pro-inflammatoires (121). L'efficacité de la MTX a été évaluée dans une étude randomisée, versus placebo en double aveugle (122). La MTX entraînait une réduction du TAP de plus de 50% à 1 an et à 2 ans après le début du traitement en comparaison au placebo ($p=0,0002$). Le nombre de patients libres de nouvelles poussées à 2 ans était multiplié par 3 ($p=0,006$). Sur le plan radiologique, il existait une diminution de 46% du nombre de nouvelles lésions T2 à 2 ans dans le groupe traité en comparaison au groupe placebo ($p=0,005$) (122). Sur le plan de la tolérance, le principal effet indésirable de la MTX est la survenue de leucémie aiguë myéloblastique avec une incidence entre 0,25 et 0,93%, qui serait augmentée par la dose cumulative de la molécule (123). Comme toutes les anthracyclines, il existe aussi un risque cardiotoxique avec la survenue d'une insuffisance cardiaque avec altération de la fraction d'éjection ventriculaire inférieure à 50% chez environ 5% des patients (124). Cinq pourcents des femmes ont présenté une aménorrhée définitive au cours du suivi. Sur le plan infectieux, l'effet

indésirable grave le plus fréquent était des infections urinaires hautes. Il était aussi rapporté des infections pulmonaires et des méningites. (124).

Reconstitution immunitaire sélective

La cladribine (MAVENCLAD®) a récemment obtenu une AMM dans le cadre du traitement des SEP RR présentant une forme très active malgré un traitement de fond bien conduit, ou une forme sévère et d'évolution rapide (au moins 2 poussées invalidantes en 1 an associées à plusieurs lésions cérébrales avec prise de contraste ou à une augmentation significative de la charge lésionnelle). Il est administré de façon per os en 2 cycles séparés d'un an. Chaque cycle est composé de 5 jours de prise de traitements séparés de 4 semaines. La posologie est dépendante du poids (127). Il s'agit d'un analogue nucléosidique de l'adénosine. Du fait d'une balance enzymatique particulière dans les lymphocytes T et B, la forme activée triphosphatée de la cladribine s'accumule dans les lymphocytes. Cette forme active entraîne une modification de l'ADN à l'origine de l'induction de l'apoptose, permettant ainsi une déplétion spécifique en lymphocytes T et B (127). L'efficacité de la cladribine a été démontrée lors d'une étude de phase III contre placebo. Ce traitement réduit de plus de 50% le TAP, ainsi que le risque de progression du handicap de 32% en comparaison au placebo à 2 ans. Des résultats similaires ont aussi été constatés concernant l'activité radiologique (128). Concernant la tolérance, les lymphopénies et leucopénies étaient plus fréquentes dans le groupe traité. L'incidence des infections totales, sévères, ou opportunistes n'était pas différentes du groupe placebo (129). Les lymphopénies sévères étaient associées à un risque de réactivation herpétique sous forme de lésions cutanées. Aucun cas de LEMP n'a été décrit (68).

L'alemtuzumab (ALM) ou LEMTRADA® est un anticorps monoclonal humanisé initialement approuvé pour le traitement de maladie hématologique. Il est dirigé contre le CD52, une protéine membranaire présente sur les lymphocytes B, T et NK. La liaison de l'ALM entraîne leurs apoptoses via la cytotoxicité médiée par un mécanisme cellulaire dépendant des anticorps et par le complément. Après la déplétion lymphocytaire induite par l'ALM, la reconstitution lymphocytaire avec des changements du profil immunitaire met plus d'un an pour les lymphocytes T et environ 6 mois pour les lymphocytes B (117). Dans une étude de phase III, chez des patients atteints d'une SEP RR active, l'ALM entraînait une diminution d'environ 45% du TAP, et d'environ 30% du pourcentage de patients avec une progression du handicap en comparaison à l'IFN (125). Le bénéfice du traitement était maintenu à long terme puisqu'environ 50% des patients ne nécessitaient pas de traitement après 9 ans de suivi (126). L'ALM n'est pas remboursé en France du fait d'une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) lors de l'analyse de la commission de transparence, et n'est donc pas disponible.

IV. Comment traiter la maladie ?

Comme nous l'avons vu, l'arsenal thérapeutique de la SEP RR s'est grandement développé durant les quinze dernières années. Ces molécules ont des indications différentes selon leurs AMM : 1^{ère} ligne, 2^{ème} ligne, SEP très active. Le choix thérapeutique dépend de multiples facteurs : du phénotype de la maladie (active ou non active, progressive ou non progressive), de la présence de facteurs pronostiques, des comorbidités, de l'efficacité et du profil de sécurité et de tolérance de chaque traitement. Bien entendu, les préférences du patient doivent aussi être prises en compte parmi une sélection de traitements adaptés sur le plan médical (49,130). Après la mise en place d'un premier traitement, dépendant de la stratégie thérapeutique utilisée, un relais thérapeutique vers un second traitement est parfois nécessaire (131).

A. Concept de NEDA

L'absence de poussée clinique et infraclinique visible sur l'IRM, ainsi que l'absence de progression du handicap sont les objectifs majeurs de la prise en charge des patients atteints d'une SEP. Ces objectifs sont envisageables depuis la mise sur le marché des traitements de haute efficacité formant le concept de « *non evidence of disease activity* » ou NEDA (132). Le NEDA était initialement composé de 3 objectifs principaux : l'absence de poussée clinique, l'absence de progression du handicap mesuré par l'EDSS, et l'absence d'activité radiologique (absence de nouvelle ou d'élargissement de lésions T2, ou de prise de contraste à l'IRM). Tout comme l'activité inflammatoire qui est soit clinique soit radiologique dans le NEDA, il a été récemment proposé d'ajouter comme critère radiologique de neurodégénérescence, l'atrophie cérébrale (NEDA-4). Cependant, ce 4^e critère ne peut pas encore être évalué en routine (133).

Le NEDA est considéré comme un but parfois difficilement atteignable à long terme notamment avec les traitements de moyenne efficacité. En effet, deux études ont mis en évidence que le NEDA était maintenu à long terme (7 et 10 ans) chez moins de 9% des patients traités par des traitements de moyenne efficacité (134,135). Un maintien du NEDA à long terme avec des traitements de haute efficacité semble plus atteignable. Par exemple, pour le NTZ, le NEDA-3 persistait chez 33% des patients à 7 ans de l'introduction du traitement (135). Afin d'avoir un objectif plus réaliste, le concept de « *Minimal evidence of disease activity* » ou MEDA a été proposé (136). Cependant la définition du MEDA n'est pas encore définie de façon consensuelle. Dans une étude où le MEDA était caractérisé par l'absence de poussée, la présence d'une à deux nouvelles lésions, et l'absence de prise de gadolinium à un an de traitement, le risque de handicap (EDSS ≥ 6.0) à long terme était similaire pour le NEDA et le MEDA (136).

B. Stratégies thérapeutiques

Il est maintenant connu et appliqué qu'il est nécessaire de traiter la maladie le plus tôt possible afin de limiter la progression du handicap sur le long terme (137,138).

La stratégie thérapeutique la plus utilisée actuellement est celle de l'escalade thérapeutique consistant à débiter la prise en charge par un traitement de moyenne efficacité mais avec un bon profil de sécurité. Le choix dépendra notamment de la voie d'administration, des effets secondaires, et d'une concertation avec le patient. Par la suite, s'il apparaît des signes d'activité clinique et/ou radiologique, un relais thérapeutique pourra être réalisé vers un traitement de plus haute efficacité.

Cependant des études récentes ont mis en évidence que l'instauration d'un traitement de haute efficacité d'emblée ou stratégie intensive, chez des patients sélectionnés, améliore le

pronostic à long terme avec notamment la diminution du risque de transformation en forme SP (139–141). De façon plus rare, lorsque la maladie est très sévère, une stratégie d'induction thérapeutique pourra être mise en place en utilisant les thérapies de reconstitution immunitaire (117).

C. Les relais thérapeutiques

Généralités et définitions

Du fait de l'utilisation majoritaire de la stratégie d'escalade thérapeutique, du développement de molécules, ainsi que d'une volonté d'obtention du NEDA, les relais thérapeutiques sont de plus en plus fréquents : 43% des patients expérimenteront un relais thérapeutique dans les 3 ans suivant l'introduction d'un 1^{er} traitement (131). On distinguera le relais horizontal lorsque celui-ci se fera entre deux traitements d'efficacité similaire et le relais vertical, vers un traitement d'efficacité supérieur (142).

Il existe deux raisons principales motivant un relais thérapeutique : la première est celle concernant un problème de sécurité ou de tolérance (œdème maculaire sous FTY, lymphopénie persistante sous DMF, risque de LEMP sous NTZ...), la seconde est la mise en évidence d'une inefficacité du traitement qu'elle soit clinique (poussées, progression du handicap) ou radiologique.

Certains relais, principalement entre traitements de haute efficacité, nécessitent la réalisation d'une période sans traitement ou *washout*. Ce temps de *washout* permet le rétablissement d'anomalies biologiques, et notamment le retour à un taux de lymphocytes dans les normes pour les traitements entraînant une lymphopénie parfois sévère (DMF, ALM, OCR, RTX, FTY). Cette période permet aussi de ne pas cumuler les EI de deux traitements, notamment pour le risque infectieux (143).

Facteurs de risque de relais thérapeutiques

Après la mise en place d'un premier traitement, des facteurs de risques de relais thérapeutiques pour inefficacité ont été mis en évidence. Il s'agissait d'un âge jeune au diagnostic (<35 ans), du délai court entre le début de la maladie et le diagnostic (<1an), de la présence de lésions médullaires, et d'un score EDSS > 2 (131). La présence de 3 de ces 4 critères était corrélée à une augmentation du risque de plus de 30% d'un relais pour inefficacité (131). Ainsi, la présence de ces facteurs pourrait discuter la réalisation d'une stratégie thérapeutique intensive d'emblée.

Critères de relais thérapeutiques

L'analyse de cohortes de patients traités par IFN, a permis de créer un score de risque d'échec thérapeutique combinant l'activité clinique et radiologique durant la première année de prise du traitement (144). Le score de Rio modifié (**Tableau 2**) élevé est corrélé au risque d'aggravation du handicap à 4 ans. En effet, un score de 1 était associé à un risque de progression du handicap de 33%, et de 65% pour un score de ≥ 2 (145,146). En pratique, un score ≥ 1 doit inciter le clinicien à la réalisation d'un relais thérapeutique afin de minimiser le risque de progression du handicap (147). Le score proposé par Sormani (**Tableau 3**) utilise des paramètres similaires à celui du score de Rio modifié, mais avec une tolérance moindre concernant le nombre de nouvelles lésions T2, et est corrélé au risque de d'aggravation du score EDSS à 3 ans (145).

Dans les recommandations canadiennes pour l'optimisation du traitement de la SEP, publiées en 2020, des critères permettant d'aider le clinicien à entreprendre un relais thérapeutique dans la SEP RR ont été proposés (148). Ces critères séparés en deux catégories (majeurs ou mineurs) concernent le taux de poussées durant les premières années de traitements, la sévérité ainsi que la récupération d'une nouvelle poussée, ainsi que l'apparition

Tableau 2 : Score de Rio modifié. Réalisé d'après Sormani MP et Rio J et al, *Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis*. Mult Scler. avr 2013;19(5):605-12.

Score	Score de Rio modifié			
	Nombre de nouvelles lésions T2	Nombres de poussées	Propabilité de progression à 4 ans	
0	≤ 5	0	24%	Ref
1	≤ 5	1	33%	HR=1,56 p=0,13
	> 5	0		
2	≤ 5	≥ 2	63%	HR=4,56 p<0,001
	> 5	1		
3	> 5	≥ 2	75%	HR=4,77 p=0,009

Tableau 3 : Score dit de Sormani et al. Réalisé d'après Sormani MP et al, *Assessing response to interferon-β in a multicenter dataset of patients with MS*. Neurology. 12 juill 2016;87(2):134-40.

Score	Score proposé par Sormani et al			
	Nombre de nouvelles lésions T2	Nombres de poussées	Propabilité de progression à 3 ans	
0	≤ 3	0	15%	Ref
1	0	1	22%	HR=1,52 p=0,008
	≥ 3	0		
2	≥ 3	1	29%	HR=2,09 p<0,001
	/	≥ 2		

de nouvelles lésions à l'IRM. Ainsi, il est recommandé d'effectuer un relais thérapeutique dès la présence d'un seul critère majeur (**Tableau 4**).

Types de relais thérapeutiques

Plusieurs sociétés savantes ont proposé des recommandations sur les relais thérapeutiques dans le SEP (47,49,130). Celles-ci sont basées sur le traitement en cours, la cause de l'arrêt, la réévaluation du phénotype de la maladie et les facteurs de pronostics. Dans le cas d'un relais thérapeutique pour mauvaise tolérance ou effet secondaire avec une maladie non active, il est conseillé de réaliser un switch horizontal donc vers un traitement de même niveau d'efficacité. S'il y est mis en évidence des signes cliniques ou radiologiques en faveur d'une inefficacité du traitement en cours et si le patient était sous un traitement de moyenne efficacité, il convient de réaliser un switch vertical. Bien entendu, si le patient est déjà sous un traitement de haute efficacité, un relais thérapeutique vers un autre traitement de la même catégorie est conseillé. Après un deuxième échec sous traitement de haute efficacité, l'utilisation d'une thérapie de reconstitution immunitaire pourrait être envisagée.

Balance bénéfice risque

La période des relais thérapeutiques est cependant une période à double risque : celui du cumul des EI et celui d'un regain d'activité de la maladie.

Tout d'abord, la période de relais thérapeutique peut entraîner un risque d'addition de l'effet des traitements immunosuppresseurs, provoquant un risque théorique d'augmentation du nombre d'EI et notamment infectieux. Ce risque est dépendant des deux molécules impliquées (demi-vie, mode d'action) mais aussi du patient (traitements antérieurs, âge, comorbidités) (149).

Tableau 4 : Critères recommandés afin d'effectuer un relais thérapeutique dans la SEP RR. Reproduite d'après Freedman MS et al, *Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations*. Can J Neurol Sci. juill 2020;47(4):437-55.

	Minor	Major
Relapse rate	1 relapse in first 2 years of treatment	>2 relapses in first year of treatment
Severity	<ul style="list-style-type: none"> • Mild • No functional impairment (school, work, daily activities, etc.) • No motor, cerebellar, brainstem or sphincter involvement 	<ul style="list-style-type: none"> • Moderate to severe • Functional impairment • Motor or cerebellar or brainstem or sphincter involvement
Recovery	<ul style="list-style-type: none"> • Full recovery at 6 months • No functional impairment • EDSS change < 1 point at 6 months* 	<ul style="list-style-type: none"> • Incomplete recovery • Functional impairment • EDSS change >1 point at 6 months*
MRI	1 new lesion	>3 new lesions during treatment**

* >1.5 points if baseline EDSS 0. If baseline EDSS >5.5, any EDSS change would be a Major concern.

**>1 spinal cord lesions may warrant a Major concern.

Par ailleurs, il a été mis en évidence que l'arrêt de certaines molécules entraînent un « phénomène de rebond » de la maladie avec augmentation du nombre de poussées. Il s'agit principalement des traitements de haute efficacité modulant le trafic lymphocytaire : le FTY et le NTZ (150–152). Cette reprise d'activité peut être expliquée par les mécanismes d'action du traitement. Lorsque les lymphocytes auto-réactifs sont « séquestrés » à la périphérie du SNC par une molécule à courte durée d'action, l'arrêt de cette molécule provoque un passage massif et rapide de ces lymphocytes dans le SNC, générant ainsi plus d'inflammation et donc une majoration de l'activité de la maladie. Cette majoration de l'activité semble être diminuée lorsque le *washout* est raccourci (151,153). Un des relais thérapeutiques le plus analysé est celui du NTZ vers le FTY : il a ainsi été mis en évidence que l'introduction du FTY après l'arrêt du NTZ diminue le risque de rebond de la maladie (154), d'autant plus si la durée de *washout* est inférieure à 6 semaines (153).

Différentes études se sont intéressées à un relais particulier. Nous pouvons citer les relais NTZ vers FTY (155–157), NTZ vers OCR (148,157), des modulateurs du trafic lymphocytaire vers les anti-CD20 (158), ou des modulateurs du récepteur à la S1P vers les anti-CD20 (159). Cependant, il ne semble pas exister d'études analysant la période des relais thérapeutiques de façon globale.

V. Objectif de l'étude

L'utilisation majoritaire de la stratégie d'escalade thérapeutique, ainsi que le développement de nouvelles molécules plus efficaces, la volonté grandissante d'obtention du NEDA entraînent de nombreux relais thérapeutiques. La période du relais thérapeutique est une période à risque de rebond de l'activité de la maladie, mais aussi à risque de cumuls d'effets indésirables et le choix d'une période de *washout* adaptée peut être difficile. Il existe plusieurs études visant à étudier un type de relais thérapeutique particulier. Cependant, à notre connaissance il n'existe pas d'étude analysant la période des relais thérapeutiques de façon globale.

L'objectif de notre étude rétrospective était d'analyser la période des relais thérapeutique vers un traitement de haute efficacité (FTY, NTZ et anti-CD20) et notamment la survenue de poussées et d'effets indésirables durant la période de *washout* et durant les 6 mois suivant le relais.

VI. Article

**« ANALYSE DE LA PERIODE DES RELAIS THERAPEUTIQUES VERS UN TRAITEMENT
DE HAUTE EFFICACITÉ CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UNE SCLEROSE EN
PLAQUES DE FORME RÉCURRENTE-RÉMITTENTE : UNE ETUDE RETROSPECTIVE
STRASBOURGEOISE »**

Cécile RESCHWEIN¹, Thomas WIRTH¹, Laurent KREMER¹, Marie FLEURY¹,
Nicolas COLLONGUES¹, Livia LANOTTE¹, Jérôme De SEZE¹, Kévin BIGAUT¹

¹Service de neurologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 67 000 Strasbourg, France

RÉSUMÉ

Introduction : La période des relais thérapeutiques dans la sclérose en plaques est à risque de poussées et d'effets indésirables, mais est encore trop peu étudiée. L'objectif de l'étude était d'analyser la survenue de poussées et d'effets indésirables durant cette période.

Méthodes : Nous avons analysé de façon rétrospective les relais thérapeutiques vers un traitement de haute efficacité, réalisés entre 2007 et 2021, chez des patients âgés de plus de 18 ans, atteints de sclérose en plaques de forme récurrente-rémittente, suivis au CHU de Strasbourg. La survenue d'une poussée ou d'un effet indésirable était recueilli pour la période de *washout* et les 6 mois après le relais.

Résultats : 448 relais thérapeutiques issus de dossiers de 340 patients ont été analysés, dont 207 vers le fingolimod (FTY), 164 vers le natalizumab (NTZ) et 77 vers les anticorps monoclonaux anti-CD20 (rituximab, et ocrelizumab).

Les patients avec au moins une poussée durant le *washout* avaient significativement une durée de traitement antérieur plus courte, une durée de *washout* plus longue et plus souvent des prises de contraste sur l'IRM cérébrale avant le relais. Aucun effet indésirable n'a été constaté durant cette période.

Les facteurs de risque significatifs de poussée(s) après le relais étaient en analyse multivariée : la survenue de poussée(s) durant l'année précédant le relais ou durant la période de *washout*, le sexe féminin, le nombre de traitements avant le relais thérapeutique. Il existait une tendance à une augmentation de la survenue de poussée(s) après le relais pour les relais FTY vers anti-CD20 et NTZ vers le FTY. Les types de relais ne semblaient pas influencer la survenue d'effets indésirables après les relais.

Durant les 6 mois suivant le relais, les effets indésirables étaient rares (74 au total) dont seulement 5 graves. La durée de *washout* n'était pas clairement corrélée à la survenue d'un effet indésirable.

Conclusion : La période de relais thérapeutique reste une période à risque de poussées, mais peu à risque d'effets indésirables. Raccourcir la période de *washout* pourrait minimiser ce risque de poussées sans pour autant augmenter celui des effets indésirables.

INTRODUCTION

Depuis les années 1990, la prise en charge de la sclérose en plaques (SEP), principalement de la forme récurrente-rémittente, s'est vue modifiée du fait du développement et de la mise sur le marché d'un nombre important de traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs, appelés « *disease-modifying therapies* ». Il existe actuellement plus d'une quinzaine de traitements disponibles dans la forme récurrente-rémittente avec des profils de sécurité et d'efficacité différents (1).

Cette augmentation du nombre de molécules disponibles est à mettre en parallèle avec un souhait de contrôle de la maladie plus important aussi bien sur le plan clinique que radiologique, notamment depuis l'introduction du concept de « *no evidence of disease activity* » ou NEDA (2).

Les relais thérapeutiques sont fréquents dans la prise en charge des patients. En effet, après l'introduction d'un premier traitement, la fréquence du premier relais augmente progressivement jusqu'à atteindre 48% après 3 ans, principalement du fait d'un manque d'efficacité (3). De plus, la période des relais thérapeutiques est une période complexe puisqu'à risque de réactivation de la maladie mais aussi à risque de cumul d'effets indésirables des deux molécules. Le type de relais, la durée de *washout* (temps entre l'arrêt du traitement antérieur et l'introduction du nouveau traitement), l'âge du patient, la présence de comorbidités (3,4) sont des éléments à prendre en compte pour évaluer la balance sécurité-efficacité du relais.

Il existe plusieurs études visant à analyser un type de relais thérapeutique particulier et notamment ceux entre traitements de haute efficacité. Cependant, à notre connaissance il n'existe pas d'étude analysant la période des relais thérapeutiques de façon globale. L'objectif de notre étude était d'analyser de façon rétrospective, pour les relais vers un traitement de haute

efficacité, la survenue de poussées et d'effets indésirables durant la période de *washout* et durant les 6 mois suivant le relais.

MÉTHODE

Patients

Il s'agissait d'une étude observationnelle descriptive, rétrospective, monocentrique. Nous avons recueilli l'ensemble des relais thérapeutiques vers un traitement de haute efficacité, réalisés entre juin 2007 et mai 2021 au CHU de Strasbourg. Les critères d'inclusion étaient les relais vers un traitement de haute efficacité (FTY, NTZ, anti-CD20), chez les patients de plus de 18 ans, atteints d'une SEP de forme récurrente-rémittente (RR). Le diagnostic de SEP était établi selon la classification de Poser avant 2001, selon les critères de McDonald après 2001 (13) puis leurs révisions de 2005 (14), 2010 (15) et 2017 (16). Nous avons choisi de ne prendre que les patients suivis au CHU de Strasbourg afin d'avoir le meilleur recueil possible des poussées et des effets indésirables. Les patients étaient vus en consultation une fois tous les 6 mois par leur neurologue et la survenue d'une poussée ou d'un effet indésirable était systématiquement recherchée lors de la consultation.

Les critères d'exclusion comportaient les patients inclus dans un protocole thérapeutique avant le relais, un arrêt pour grossesse ou désir de grossesse, un temps de *washout* de plus de 190 jours, une durée de traitement post-relais inférieur à 6 mois, un relais depuis un traitement immunosuppresseurs d'ancienne génération (mycophénolate mofetil, azathioprine et mitoxantrone), une date d'arrêt de traitement manquante. Nous avons aussi décidé d'exclure les

relais du rituximab vers l'ocrelizumab dont le motif était un arrêt programmé pour régularisation de la prescription vis-à-vis de l'AMM.

Recueil de données

Le recueil de données a été réalisé à l'aide de la base de données du logiciel EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis) (17). Les données collectées comprenaient pour chaque patient : les données démographiques, les comorbidités, la date du diagnostic de la sclérose en plaques, la présence ou l'absence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines au diagnostic, le nombre de traitements précédant le relais. Concernant le traitement pris par le patient au moment du relais, le nom de traitement, la date d'introduction et d'arrêt, le motif d'arrêt (inefficacité, intolérance générale, biologique ou locale, convenance personnelle ou inconnu) ont aussi été recueillis. Étaient également collectés, le type de traitement de relais (NTZ, FTY, anti-CD20), la date d'introduction et d'arrêt, ainsi que la durée de *washout*.

Les poussées ont été recueillies pour les périodes suivantes : durant l'année avant le relais, la période de *washout* et les 6 mois suivant le relais. Une poussée était définie comme la survenue ou la réapparition de symptômes neurologiques, en l'absence de fièvre, pendant au minimum 24h et à au moins 30 jours du dernier événement neurologique.

Les effets indésirables, ainsi que leur type (biologiques, cardiologiques, céphalalgiques, infectieux, allergiques, digestifs, visuels), ont été collectés pour les périodes suivantes : période de *washout*, et les 6 mois suivant le relais. Les effets indésirables graves étaient ceux nécessitant une hospitalisation, ou un arrêt du fait d'un risque de morbidité importante.

Les scores Expanded Disability Status Scale (EDSS) (18) au moment et à 6 mois du relais ont été recueillis lorsque disponibles.

Enfin, ont aussi été collectées, lorsque disponibles, les données concernant l'IRM cérébrale de *baseline* donc avant le relais (présence de plus de 9 lésions cérébrales et présence de prise de contraste après injection de gadolinium) et de *re-baseline* environ 6 mois après le relais (apparition de nouvelles lésions et/ou prises de contraste après injection de gadolinium).

Analyses statistiques

Les analyses ont été réalisées à l'aide de moyennes (déviations standards) et de médianes (intervalles interquartiles). Les comparaisons ont été faites en analyse univariée à l'aide d'un test de Chi2 soit d'un test exact de Fisher pour les variables qualitatives. Pour les variables quantitatives nous avons utilisé un test non paramétrique de Mann-Whitney ou de Kruskal-Wallis lors que les variables ne suivaient pas la loi normale ou un test T de Student, de Welch ou une ANOVA lorsque les variables suivaient la loi normale. L'ensemble des analyses univariés ont été réalisées à l'aide de pvalue.io (19).

Pour les analyses multivariées, une régression logistique a été réalisée à l'aide du logiciel R (20). Pour l'analyse multivariée, nous avons réalisé une analyse de la survenue de poussées et d'effets indésirables dans les 6 mois à l'aide d'une régression logistique. Afin d'obtenir une puissance statistique suffisante, les traitements d'efficacité modérée ont été regroupés.

RÉSULTATS

Analyse descriptive

Nous avons identifié 668 relais thérapeutiques, réalisés entre juin 2007 et mai 2021, éligibles aux critères d'inclusion dont 448 relais ont finalement été inclus (Figure 1). Ces 448 relais étaient issus de dossiers de 340 patients. Sur ces 448 relais, 207 (46%) étaient vers le fingolimod (FTY),

164 (37%) vers le natalizumab (NTZ) et 77 (17%) vers les anticorps monoclonaux anti-CD20 (anti-CD20 : ocrelizumab et rituximab). Les caractéristiques de l'ensemble des relais thérapeutiques inclus sont présentées dans le Tableau 1.

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes concernant le sexe, l'âge au moment du diagnostic, la présence de BOC ou les comorbidités.

Les relais vers NTZ étaient réalisés chez des patients plus jeunes, avec une durée d'évolution plus courte, et un nombre plus important de poussées dans l'année précédant le relais en comparaison au relais vers FTY ou vers les anti-CD20. La durée du traitement antérieur était aussi plus courte lors du relais vers NTZ. Sur le plan du handicap, les patients du groupe NTZ avaient un EDSS plus élevé avant et après le relais. Il y avait plus souvent des prises de contraste de gadolinium sur l'IRM avant le relais dans le groupe NTZ. Ces différences sont expliquées du fait de l'AMM du NTZ : la présence d'une SEP très active.

Pour les relais vers les anti-CD20, les patients avaient été traités par un plus grand nombre de traitements avant le relais thérapeutique.

Le traitement antérieur était plus souvent les traitements injectables IFN et AG pour les relais vers FTY et NTZ, et plus souvent le NTZ pour les relais vers anti-CD20. Ils étaient arrêtés dans plus de 50% des cas pour inefficacité.

Concernant la période de *washout*, la durée était plus courte dans le groupe NTZ. Il y a eu au moins une poussée durant cette période pour 28 relais : 14 dans le groupe NTZ (8,5%), 10 dans le groupe FTY (4,8%) et 4 dans le groupe anti-CD20 (5,2%). Il n'y avait pas de différences concernant la survenue de poussées entre les différents groupes (FTY, NTZ ou anti-CD20). Il n'y a eu aucun effet indésirable dans aucun des groupes.

Concernant la période des 6 mois suivant le relais, il y a eu au moins une poussée durant cette période pour 92 relais : 39 dans le groupe FTY (19%), 41 dans le groupe NTZ (25%) et 12 dans le groupe anti-CD20 (16%). Il n'y avait pas de différence entre les groupes concernant la survenue de poussés ou la survenue d'effets indésirables. Il y avait cependant un nombre plus important d'effets indésirables biologiques dans le groupe FTY.

Survenue de poussée(s) durant la période de washout

Sur les 448 relais analysés, nous avons noté la survenue d'au moins une poussée durant la période de *washout* pour 28 relais (6%). Les données sont représentées dans le Tableau 2.

Il n'y avait pas de différence sur le plan démographique, ni sur la survenue d'au moins une poussée durant l'année précédant le relais entre le groupe avec poussée(s), et le groupe sans poussée.

La répartition des motifs d'arrêt du traitement antérieur était différente ($p < 0,001$) avec plus d'arrêt pour convenance personnelle et pour intolérance locale, et moins d'arrêt pour intolérance biologique ou inefficacité dans le groupe avec poussée(s).

De façon similaire, la répartition du type de relais thérapeutique était différente entre les 2 groupes ($p < 0,043$) avec plus de relais des traitements de moyenne efficacité vers NTZ ou anti-CD20 dans le groupe avec poussée(s).

Les patients avec au moins une poussée durant le *washout* avaient une durée de traitement antérieur plus courte (20,1 mois) en comparaison au groupe sans poussée (34,7 mois ; $p = 0,016$).

On note aussi une durée de *washout* plus longue (88,2 jours vs 27,1 jours ($p < 0,001$), et plus souvent supérieurs à 30 jours ($p < 0,001$). Sur le plan radiologique, les patients avec au moins une

poussée durant le *washout* avaient plus souvent au moins une prise de contraste sur l'IRM cérébrale avant le relais (70% ; 43% $p=0,021$).

Survenue de d'effet(s) indésirable(s) durant la période de washout

Aucun effet indésirable n'a été constaté durant cette période.

Survenue de poussée(s) durant la période de 6 mois après le relais

En analyse univariée :

Sur les 448 relais analysés, nous avons noté la survenue d'au moins une poussée durant la période des 6 mois suivant le relais pour 92 relais (21%). Les données sont représentées dans le Tableau 3. Il y avait significativement plus de femmes dans le groupe avec au moins une poussée durant les 6 mois suivant le relais ($p<0,01$). Il n'y avait pas de différences concernant l'âge au diagnostic et les comorbidités.

Le groupe avec survenue d'au moins une poussée durant les 6 mois après le relais avait plus souvent au moins une poussée ($p<0,001$) et un nombre de poussées plus important durant l'année précédant le relais ($p<0,001$), un nombre de traitements plus important avant le relais ($<0,001$), et une durée du traitement antérieur plus courte ($<0,0001$).

La répartition des types de relais thérapeutique était aussi différente ($p=0,036$) : il y avait plus de relais de traitements de moyenne efficacité vers NTZ et de relais NTZ vers FTY dans le groupe avec au moins une poussée durant les 6 mois suivant le changement thérapeutique. Il n'y avait pas de différence concernant le motif d'arrêt, le traitement antérieur ou le traitement de relais.

Il n'y avait pas de différence selon la durée de *washout*. Cependant, la survenue d'au moins une poussée ($p<0,01$), ainsi qu'un nombre de poussées plus important durant la période de *washout*

($p < 0,01$) étaient plus fréquents dans le groupe avec au moins une poussée durant la période des 6 mois suivant le relais thérapeutique.

Il n'y avait pas de différence concernant le score de EDSS ou l'imagerie cérébrale avant le relais.

En analyse multivariée :

Les facteurs de risque significatifs de poussée(s) durant les 6 mois après le relais étaient en analyse multivariée (Tableau 4) : la survenue de poussée(s) durant l'année précédant le relais ou durant la période de *washout*, le sexe féminin, et le nombre de traitements avant le traitement de relais. Il semble exister une tendance pour les relais du FTY vers les anti-CD20 ($p = 0,06$), et du NTZ vers FTY ($p = 0,17$).

Survenue d'effet(s) indésirable(s) durant la période de 6 mois après le relais

Sur les 448 relais, nous avons constaté la survenue de 74 effets indésirables, dont 5 effets indésirables graves, répartis sur 64 relais. La répartition des effets indésirables est représentée dans le Tableau 5.

En analyse univariée :

Sur les 448 relais analysés, nous avons noté la survenue d'au moins un effet indésirable durant la période des 6 mois suivant le relais pour 64 relais (14%). Les données sont représentées dans le Tableau 6.

Sur le plan démographique, il n'y avait pas de différence selon le sexe. Les patients avec au moins un effet indésirable durant la période des 6 mois suivant le relais étaient plus âgés au moment du diagnostic ($p = 0,0023$). Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes concernant la présence d'au moins une comorbidité, ou un antécédent d'infection. Cependant, les

antécédents de facteurs de risque cardiovasculaires autre que le tabagisme étaient plus représentés dans le groupe avec au moins un effet indésirable ($p=0,034$).

Il y avait un nombre de poussées plus faible l'année avant le switch dans le groupe avec survenue d'effet(s) indésirable(s) ($p=0,021$).

Concernant le relais, il n'y avait pas de différence concernant la durée d'évolution, le nombre de traitements avant le relais, la durée du traitement antérieur au relais, le motif d'arrêt, le traitement de relais. Il n'y avait pas non plus de différence selon le type de relais thérapeutique. Il est cependant mis en évidence une répartition différente du type de traitement antérieur selon le groupe ($p<0,01$) : avec une tendance à plus de traitement de moyenne efficacité *per os* (dimethyl fumarate / tériflunomide).

Il n'y avait pas de différence concernant la durée de la période de *washout* ou la survenue de poussées durant la période de *washout* ou les 6 mois post-relais. De façon similaire, il n'y avait pas de différence concernant le score EDSS ou l'IRM cérébrale avant le relais.

En analyse multivariée :

Les types de relais ou la durée de *washout* ne semblaient pas influencer la survenue d'effets indésirables après les relais (Tableau 7). Il n'y avait pas non plus d'impact du sexe, de la durée d'évolution, de la durée du traitement avant le relais, ni de la présence de comorbidités. Seul l'âge au moment du relais était un facteur de risque d'effets indésirables post-relais.

Balance bénéfice-risque selon le type de relais et la durée de washout

Nous avons réalisé une analyse univariée pour chaque type de relais selon deux groupes : une durée de *washout* inférieure/égale ou supérieure à 30 jours, afin d'analyser la survenue de

poussées durant le *washout* et le post – relais et les effets indésirables. Les données sont représentées dans le Tableau 8.

Pour les relais des traitements d'efficacité modérée vers les traitements de haute efficacité, la survenue d'au moins une poussée durant la période de *washout* était significativement plus fréquente lorsque le *washout* était supérieur à 30 jours (vers le FTY $p=0,03$, vers le NTZ $p<0,001$, vers les anti-CD20 $p=0,041$). La durée de *washout* n'était pas clairement corrélée à la survenue d'effet(s) indésirable(s) sauf pour le relais des traitements de moyenne efficacité vers FTY où il y avait significativement plus d'effets indésirables lorsque le *washout* était supérieur à 30 jours ($p=0,042$).

Pour les relais du FTY vers le NTZ, il y avait significativement plus d'effet(s) indésirable(s) lorsque le *washout* était inférieur à 30 jours ($p=0,043$). Il n'y avait pas de corrélation pour le relais FTY vers anti-CD20. Pour les relais du NTZ vers les autres traitements de haute efficacité, la durée du *washout* n'était pas corrélée à la survenue d'un effet indésirable.

DISCUSSION

Dans cette étude rétrospective, nous avons analysé la survenue de poussées et d'EI durant les périodes de *washout* et des 6 mois suivant le relais vers un traitement de haute efficacité. A notre connaissance, cette étude est la première visant à analyser la période des relais thérapeutiques dans leur globalité sans limiter l'analyse à un type de relais en particulier. Les caractéristiques démographiques au diagnostic de notre cohorte étaient comparables aux données de la littérature, ainsi que la prévalence de comorbidités.

Nous avons identifié, en analyse univariée, plusieurs éléments associés à la survenue de poussée durant le *washout*. Dans notre étude, un *washout* long, principalement de plus de 30 jours était associé à une augmentation du risque d'activité clinique durant le *washout*. L'influence de la durée de *washout* sur la survenue de poussées a déjà été rapportée dans plusieurs études s'intéressant à un type de relais spécifique. En effet, dans une étude ayant analysé plus de 70 relais vers les anti-CD20, chaque mois sans traitement était associé avec une augmentation du risque de poussées de 1,2 durant le *washout* (21). De façon similaire, dans l'étude ENIGM, regroupant plus de 300 relais thérapeutiques du NTZ vers FTY, un *washout* de moins de 3 mois était associé à un risque significativement réduit de poussées durant le *washout* (5).

De plus, les patients avec une activité clinique durant le *washout* avaient significativement une durée de traitement antérieur plus courte et plus souvent des prises de contraste sur l'IRM cérébrale pré-relais. Cependant, ces résultats sont contradictoires avec l'absence de différence significative concernant la survenue d'une activité clinique l'année précédant le relais. Ceci est en discordance, avec une étude analysant les relais du NTZ ou du FTY vers les anti-CD20, où un taux de poussée plus élevé l'année avant le relais était significativement associé à un taux plus élevé de poussées durant le *washout* (RR=2,11, $p < 0,001$) (9).

Concernant la survenue d'une poussée durant le *washout*, la répartition était différente selon les groupes avec une tendance à moins d'arrêt pour inefficacité dans le groupe avec activité clinique durant la période de *washout*. Nous pouvons expliquer cela pour 2 raisons. Tout d'abord, nous pouvons suspecter une réduction volontaire par le clinicien du temps de *washout* lors d'un relais thérapeutique pour inefficacité afin de traiter efficacement le patient le plus rapidement possible, limitant ainsi le risque d'activité clinique durant le *washout*. De

plus, les relais pour inefficacité sont principalement des relais verticaux d'un traitement de moyenne efficacité vers un traitement de haute efficacité, ne nécessitant pas nécessairement de période de *washout* (12,22).

Une activité clinique durant l'année précédant le relais était associée à la survenue d'une activité clinique post-relais. De façon similaire, une activité clinique lors de la période post-relais était plus fréquente lors de la survenue de poussée(s) durant le *washout*. Ce type de résultat a déjà été mis en évidence dans de précédentes études, notamment pour les relais thérapeutiques vers les anti-CD20 (21), et du NTZ vers le FTY (5). Cela semble être aussi applicable aux relais vers des traitements de moins haute efficacité. En effet, dans l'étude STRATEGY (23), qui visait à analyser le relais thérapeutique du NTZ vers le DMF, les patients sans poussée durant le traitement par NTZ et durant la période de *washout*, avaient un plus faible risque de poussées (HR 0,36, $p < 0,001$) après l'introduction du DMF en comparaison avec ceux avec poussées.

Dans notre étude, il semble exister une tendance pour que les relais du NTZ vers le FTY et du FTY vers les anti-CD20 entraînent un risque plus important de poussées dans les 6 mois suivant le relais. Ces résultats sont cohérents avec de précédentes études s'intéressant aux risques de rebond de la maladie après l'arrêt de traitements modulant le trafic lymphocytaire tel que le NTZ et du FTY (24,25). Dans l'étude ENIGM analysant le relais du le NTZ vers le FTY, 20% des patients ont présenté une poussée durant les 6 mois suivant l'introduction du FTY (5). De plus, l'étude de Rowles analysant les relais des inhibiteurs de S1P tel que le FTY vers les anti-CD20 mettait en évidence 9,2% de patients avec activité clinique dans les 6 mois post-relais (11).

Nous avons mis en évidence que le sexe féminin est un facteur de risque indépendant d'activité clinique dans les 6 mois suivant le relais. Ce résultat semble être en accord avec

plusieurs études mettant en évidence un taux annualisé de poussées plus importants chez les patients de sexe féminin en comparaison aux patients de sexe masculin (RR = 1,16, $p < 0,001$) (26).

Notre étude n'a pas mis en évidence d'influence des comorbidités sur la présence d'une activité clinique durant le *washout* ou les 6 mois post-relais. Cependant, plusieurs études ont mis en évidence que la présence de plus de 3 comorbidités (28,29), et notamment des FRCV autres que le tabagisme (migraine, hyperlipidémie) (29) étaient associées significativement à un taux de poussées plus important.

Concernant les EI, aucun EI n'a été recueilli durant la période de *washout*. Durant les 6 mois post-relais, 74 EI issus de 64 relais thérapeutiques ont été constatés. Il n'y a eu que 5 EI graves : 2 œdèmes maculaires lors d'un relais vers le FTY, 2 réactions allergiques graves lors de perfusions de NTZ et une infection urinaire haute grave sous FTY.

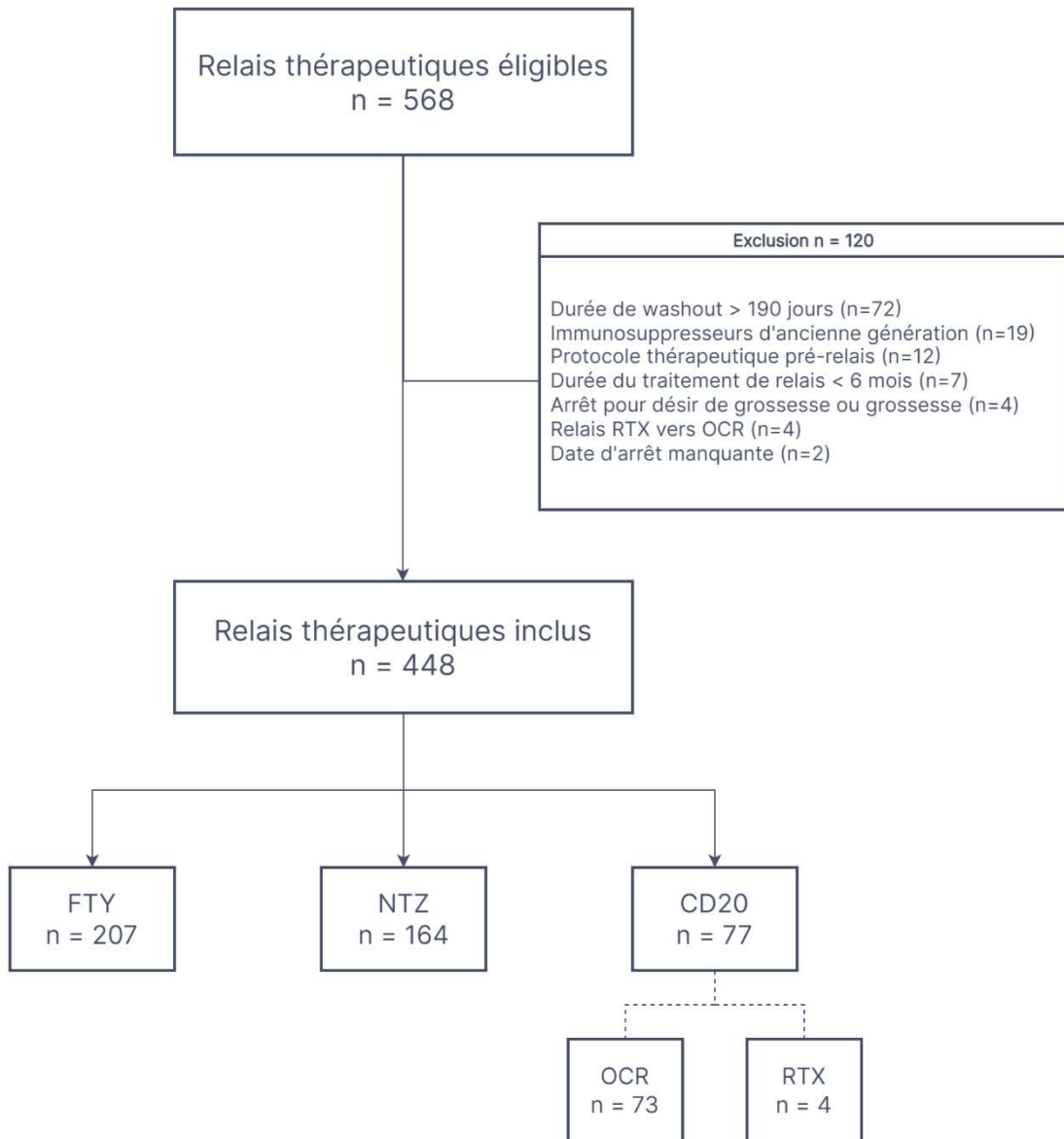
Pour l'analyse globale de la survenue d'EI, nous n'avons pas mis en évidence de différence selon la durée de *washout*. Les patients plus âgés au moment du relais thérapeutique étaient plus à risque d'EI.

Les infections étaient la première cause d'EI de notre cohorte avec 15 des 74 EI, mais avec un taux faible de survenue de 3,3% sur l'ensemble des relais. Parmi les 5 EI graves, seul un était d'origine infectieuse (infection urinaire haute sous FTY). Du fait du faible nombre d'EI d'origine infectieuse, nous n'avons pas pu réaliser d'analyse spécifique sur leurs survenues selon la période de *washout*. Cependant une récente étude analysant les relais des traitements modulateurs des récepteurs à la S1P comme le FTY vers les anti-CD20 n'a pas mis en évidence d'association entre le risque d'infections et la durée de la période de *washout* (11).

Pour le relais des traitements d'efficacité modérée vers FTY, il y avait significativement plus d'EI lorsque le *washout* était supérieur à 30 jours. Ce résultat est étonnant, car du fait d'un possible effet cumulatif des EI, nous nous attendions à une augmentation du risque d'EI lors des *washout* de durée courte. De façon inverse, pour les relais du FTY vers le NTZ, il y avait plus d'EI lorsque le *washout* était inférieur à 30 jours (de 7 à 30 jours : ces EI étaient non graves et sans nécessité d'arrêt temporaire du traitement (céphalées, Infection à SARS-Cov2, diarrhées, pic hypertensif). En dehors de ces deux relais, il n'y avait pas de franche corrélation entre la survenue d'EI et la durée du *washout*.

Notre étude n'est pas sans limites. La principale limite est son *design* rétrospectif entraînant la possibilité de biais de sélection. Le caractère monocentrique et limité aux données du CHU de Strasbourg majore aussi ce biais de sélection car il est possible que les patients suivis dans un centre spécialisé aient une forme plus sévère de SEP. Nous noterons aussi une durée d'inclusion des relais thérapeutiques très étendue dans le temps. En effet, le type de relais thérapeutique, ainsi que la gestion du *washout* ont évolué dans le temps du fait de modifications des pratiques, et de l'élargissement de l'offre thérapeutique.

En conclusion, notre étude confirme que la période de relais thérapeutique est à risque de poussées aussi bien lors du *washout* que durant les 6 mois après le relais. Cependant, cette période semble finalement peu à risque d'effets indésirables pour la majorité des types de relais. Dans le cadre d'un relais thérapeutique vers un traitement de haute efficacité, écourter la période de *washout* pourrait minimiser le risque de poussée, sans pour autant majorer celui des effets indésirables.

Figure 1 : Flow-chart de la cohorte

FTY : fingolimod, NTZ : natalizumab, CD20 : anticorps monoclonaux anti-CD20, OCR : ocrelizumab, RTX : rituximab

Tableau 1 : Caractéristiques de la cohorte selon le traitement de relais

Caractéristiques	FTY (n = 207)	NTZ (n = 164)	CD20 (n = 77)	Valeur p
Démographiques				
Sexe Féminin, n (%)	153 (74%)	122 (74%)	52 (68%)	0.49 *
Age au moment du diagnostic, années, moyenne (écart-type)	28.2 (9.23)	27.0 (9.02)	27.7 (9.99)	0.46 †
Présence de BOC, n (%) ©	162/176 (92%)	124/137 (91%)	63/68 (93%)	0.84 *
Comorbidités, n (%)	123 (59%)	97 (59%)	50 (65%)	0.65 *
Tabac, n (%)	72 (35%)	53 (32%)	25 (32%)	0.86 *
Autres FRCV, n (%)	46 (22%)	33 (20%)	16 (21%)	0.88 *
ACTD infections, n (%)	3 (1.4%)	2 (1.2%)	2 (2.6%)	0.77 ¥
ATCD MAI ou équivalent, n (%)	13 (6.3%)	14 (8.5%)	5 (6.5%)	0.68 *
Cancer, n (%)	2 (0.97%)	2 (1.2%)	1 (1.3%)	0,99 ¥
Autres, n (%)	50 (24%)	33 (20%)	14 (18%)	0.46 *
Période d'1 an avant le relais				
Survenue d'au moins une poussée, n (%)	131 (63%)	142 (87%)	38 (49%)	<0.001 *
Nombre de poussées, moyenne (écart-type)	1.03 (1.02)	1.79 (1.36)	0.701 (0.859)	<0.001 ✕
Relais				
Age au moment du relais, années, moyenne (écart-type)	37.9 (10.9)	35.1 (9.87)	38.2 (10.5)	0.017 †
Durée d'évolution au moment du relais, mois, moyenne (écart-type)	120 (89.9)	97.4 (73.2)	128 (83.8)	<0.01 †
Nombre de traitements avant le relais, moyenne (écart-type)	2.19 (1.36)	2.22 (1.43)	2.83 (1.86)	0.021 ✕
Durée du traitement antérieur, mois, moyenne (écart-type)	33.5 (33.1)	29.1 (32.0)	44.3 (43.9)	<0.01 ✕
Traitement antérieur, n (%)				
IFN-AG	100 (48%)	102 (62%)	7 (9.1%)	<0.001 *
DMF-TRF	58 (28%)	31 (19%)	20 (26%)	-
NTZ	49 (24%)	-	32 (42%)	-
FTY	-	31 (19%)	18 (23%)	-
Motif d'arrêt du traitement antérieur, n (%)				
Inefficacité	142 (69%)	145 (88%)	39 (51%)	<0.001 ¥
Intolérance biologique	31 (15%)	5 (3%)	26 (34%)	-
Intolérance générale	19 (9.2%)	10 (6.1%)	8 (10%)	-
Intolérance locale	5 (2.4%)	2 (1.2%)	-	-
Convenance personnelle	2 (0.97%)	2 (1.2%)	3 (3.9%)	-
Inconnu	8 (3.9%)	-	1 (1.3%)	-

Tableau 1 : Suite

Type de Switch, n (%)				
EM/FTY	158 (76%)	-	-	<0.001 ¥
EM/NTZ	-	133 (81%)	-	-
EM/CD20	-	-	27 (35%)	-
FTY/NTZ	-	31 (19%)	-	-
FTY/CD20	-	-	18 (23%)	-
NTZ/FTY	49 (24%)	-	-	-
NTZ/CD20	-	-	32 (42%)	-
Période de washout				
Durée du washout, jours, moyenne (écart-type)	34.0 (40.0)	25.7 (35.2)	33.5 (25.4)	<0.001 ✕
Répartition durée du washout, n (%)				
≤ 30 jours	117 (57%)	118 (72%)	37 (48%)	<0.001 *
> 30 jours	90 (43%)	46 (28%)	40 (52%)	-
Survenue d'au moins une poussée, n (%)	10 (4.8%)	14 (8.5%)	4 (5.2%)	0.35 ¥
Nombre de poussées, moyenne (écart-type)	0.0531 (0.245)	0.0976 (0.336)	0.0519 (0.223)	0.31 ✕
Survenue au moins un effet indésirable, n (%)	-	-	-	-
Période de 6 mois après le relais				
Survenue d'au moins une poussée, n (%)	39 (19%)	41 (25%)	12 (16%)	0.17 *
Nombre de poussées, moyenne (écart-type)	0.227 (0.514)	0.329 (0.656)	0.195 (0.514)	0.15 ✕
Survenue au moins un effet indésirable, n (%)	38 (18%)	19 (12%)	7 (9.1%)	0.065 *
Nombre d'effets indésirables, moyenne (écart-type)	0.203 (0.449)	0.134 (0.392)	0.130 (0.440)	0.08 ✕
Nombre d'effets indésirables graves, moyenne (écart-type)	0.0145 (0.120)	0.0244 (0.190)	-	0.51 ✕
Type d'effets indésirables, n (%)				
Infections	6 (2.9%)	5 (3%)	4 (5.2%)	0.61 ¥
Anomalies biologiques	6 (2.9%)	-	-	0.04 ¥
Cardiologie	4 (1.9%)	2 (1.2%)	-	0.65 ¥
Céphalées	3 (1.4%)	3 (1.8%)	3 (3.9%)	0.44 ¥
Troubles digestifs	10 (4.8%)	3 (1.8%)	1 (1.3%)	0.23 ¥
Réaction allergique	2 (0.97%)	6 (3.7%)	2 (2.6%)	0.21 ¥
Visuels	3 (1.4%)	-	-	0.29 ¥
Autres	8 (3.9%)	3 (1.8%)	-	0.16 ¥
EDSS				
Avant relais médiane [Q25-75] ©	2.00 [1.00; 4.00]	3.00 [2.00; 4.00]	2.00 [1.00; 3.12]	<0.001 ✕
Après relais, médiane [Q25-75] ©	2.00 [1.00; 4.00]	3.00 [1.50; 4.00]	2.00 [1.00; 3.50]	0.012 ✕
Evolution EDSS, moyenne (écart-type) ©	-0.0166 (0.778)	-0.179 (0.818)	-0.0164 (0.474)	0.41 ✕
IRM cérébrale avant relais, n (%)				
>9 lésions cérébrales ©	115 (91%)	121 (98%)	47 (96%)	0.042 ✕
Présence de prises de contraste ©	43 (41%)	62 (55%)	11 (30%)	0.013 *

FTY : fingolimod, NTZ : natalizumab, CD20 : anticorps anti-CD20, BOC : bandes oligoclonales, FRCV : facteurs de risque cardiovasculaires, MAI : maladies auto-immunes, EM : traitements d'efficacité modérée IFN : interférons, AG : acétate de glatiramère, DMF : diméthyl fumarate, TRF : teriflunomide

* Chi2 ; † Anova ; ¥ Fisher ; ✕ Kruskal-Wallis, © Données manquantes

Tableau 2 : Analyses univariées de la survenue de poussée(s) durant le *washout*

Caractéristiques	Survenue d'au moins une poussée durant la période de <i>washout</i> n = 448		
	NON n = 420 (94%)	OUI n = 28 (6%)	Valeur p
Démographiques			
Sexe Féminin, n (%)	309 (74%)	18 (64%)	0.28 *
Age au moment du diagnostic, années, moyenne (écart-type)	27.6 (9.36)	27.7 (8.22)	0.97 †
Comorbidités, n (%)	253 (60%)	17 (61%)	0.96 *
Tabac, n (%)	144 (34%)	6 (21%)	0.16 *
Autres FRCV, n (%)	92 (22%)	3 (11%)	0.16 *
ACTD infections, n (%)	7 (1.7%)	-	0,99 ¥
ATCD MAI ou équivalent, n (%)	30 (7.1%)	2 (7.1%)	0,99 ¥
Cancer, n (%)	5 (1.2%)	-	0,99 ¥
Autres, n (%)	89 (21%)	8 (29%)	0.36 *
Période d'1 an avant le relais			
Survenue d'au moins une poussée, n (%)	291 (69%)	20 (71%)	0.81 *
Relais			
Durée d'évolution au moment du relais, mois, moyenne (écart-type)	113 (84.4)	116 (75.2)	0.82 †
Nombre de traitements avant le relais, moyenne (écart-type)	2.30 (1.49)	2.50 (1.60)	0.56 †
Traitement antérieur, n (%)			
IFN-AG	197 (47%)	12 (43%)	0.79 ¥
DMF-TRF	100 (24%)	9 (32%)	-
NTZ	76 (18%)	5 (18%)	-
FTY	47 (11%)	2 (7.1%)	-
Durée du traitement antérieur, mois, moyenne (écart-type)	34.7 (35.7)	20.1 (19.8)	0.016 †
Motif d'arrêt du traitement antérieur, n (%)			
Inefficacité	309 (74%)	17 (61%)	<0.01 ¥
Intolérance biologique	60 (14%)	2 (7.1%)	-
Intolérance générale	34 (8.1%)	3 (11%)	-
Intolérance locale	6 (1.4%)	1 (3.6%)	-
Convenance personnelle	4 (0.95%)	3 (11%)	-
Inconnu	7 (1.7%)	2 (7.1%)	-

Tableau 2 : suite

Type de relais, n (%)			
EM/FTY	153 (36%)	5 (18%)	0.043 ¥
EM/NTZ	121 (29%)	12 (43%)	-
EM/CD20	23 (5.5%)	4 (14%)	-
FTY/NTZ	29 (6.9%)	2 (7.1%)	-
FTY/CD20	18 (4.3%)	-	-
NTZ/FTY	44 (10%)	5 (18%)	-
NTZ/CD20	32 (7.6%)	-	-
Période de Washout			
Durée du <i>washout</i> , jours, moyenne (écart-type)	27.1 (31.4)	88.2 (53.4)	<0.001 †
Répartition durée du washout, n (%)			
≤ 30 jours	268 (64%)	4 (14%)	<0.001 *
> 30 jours	152 (36%)	24 (86%)	-
EDSS			
Pré switch, médiane [Q25-75] ©	2.00 [1.00; 4.00]	3.50 [2.00; 4.00]	0.073 †
IRM cérébrale avant relais, n (%)			
>9 lésions cérébrales ©	264 (94%)	19 (100%)	0.61 ¥
Présence de prises de contraste ©	102 (43%)	14 (70%)	0.021 *

FTY : fingolimod, NTZ : natalizumab, CD20 : anticorps anti-CD20, BOC : bandes oligoclonales, FRCV : facteurs de risque cardiovasculaires, MAI : maladies auto-immunes, EM : traitements d'efficacité modérée IFN : interférons, AG : acétate de glatiramère, DMF : diméthyl fumarate, TRF : teriflunomide

* Chi2 ; † Mann-Whitney ; ¥ Fisher ; † Welch, © Données manquantes

Tableau 3 : Analyses univariées de la survenue de poussée(s) durant les 6 mois suivant le relais

Caractéristiques	Survenue d'au moins une poussée durant les 6 mois suivant le relais n = 448		
	NON n = 356 (79%)	OUI n = 92 (21%)	Valeur p
Démographiques			
Sexe Féminin, n (%)	248 (70%)	79 (86%)	<0.01 *
Age au moment du diagnostic, années, moyenne (écart-type)	27.9 (9.22)	26.9 (9.52)	0.39 †
Comorbidités, n (%)	219 (62%)	51 (55%)	0.29 *
Tabac, n (%)	122 (34%)	28 (30%)	0.49 *
Autres FRCV, n (%)	73 (21%)	22 (24%)	0.48 *
ACTD infections, n (%)	4 (1.1%)	3 (3.3%)	0.16 †
ATCD MAI ou équivalent, n (%)	27 (7.6%)	5 (5.4%)	0.48 *
Cancer, n (%)	5 (1.4%)	-	0.59 †
Autres, n (%)	71 (20%)	26 (28%)	0.084 *
Période d'1 an avant le relais			
Survenue d'au moins une poussée, n (%)	233 (65%)	78 (85%)	<0.001 *
Nombre de poussées, moyenne (écart-type)	1.08 (1.05)	1.93 (1.49)	<0.001 †
Relais			
Age au moment du switch, années, moyenne (écart-type)	37.4 (10.6)	35.2 (10.4)	0.084 †
Durée d'évolution au moment du relais, mois, moyenne (écart-type)	116 (86.4)	101 (72.2)	0.096 †
Nombre de traitements avant le relais, moyenne (écart-type)	2.22 (1.49)	2.65 (1.49)	<0.01 †
Traitement antérieur, n (%)			
IFN-AG	163 (46%)	46 (50%)	0.5 *
DMF-TRF	92 (26%)	17 (18%)	-
NTZ	64 (18%)	17 (18%)	-
FTY	37 (10%)	12 (13%)	-
Durée du traitement antérieur, mois, moyenne (écart-type)	35.9 (36.2)	25.3 (29.2)	<0.001 †
Motif d'arrêt du traitement antérieur, n (%)			
Efficacité	261 (73%)	65 (71%)	0.67 †
Intolérance biologique	49 (14%)	13 (14%)	-
Intolérance générale	27 (7.6%)	10 (11%)	-
Intolérance locale	5 (1.4%)	2 (2.2%)	-
Convenance personnelle	7 (2%)	-	-
Inconnu	7 (2%)	2 (2.2%)	-
Traitement de relais, n (%)			
FTY	168 (47%)	39 (42%)	0.17 *
NTZ	123 (35%)	41 (45%)	-
anti-CD20	65 (18%)	12 (13%)	-

Tableau 3 : Suite

Type de relais, n (%)			
EM/FTY	134 (38%)	24 (26%)	0.036 ¥
EM/NTZ	99 (28%)	34 (37%)	-
EM/CD20	22 (6.2%)	5 (5.4%)	-
FTY/NTZ	24 (6.7%)	7 (7.6%)	-
FTY/CD20	13 (3.7%)	5 (5.4%)	-
NTZ/FTY	34 (9.6%)	15 (16%)	-
NTZ/CD20	30 (8.4%)	2 (2.2%)	-
Période de Washout			
Durée du washout, jours, moyenne (écart-type)	30.0 (35.0)	34.2 (40.9)	0.7 †
Répartition durée du washout, n (%)			
≤ 30 jours	217 (61%)	55 (60%)	0.84 *
> 30 jours	139 (39%)	37 (40%)	-
Survenue d'au moins une poussée, n (%)	16 (4.5%)	12 (13%)	<0.01 *
Nombre de poussées, moyenne (écart-type)	0.0478 (0.226)	0.152 (0.418)	<0.01 †
EDSS			
Pré switch, médiane [Q25-75] ©	2.00 [1.00; 4.00]	3.00 [1.50; 3.88]	0.32 ‡
IRM cérébrale avant relais, n (%)			
>9 lésions cérébrales ©	224 (95%)	59 (94%)	0.76 ¥
Présence de prises de contraste ©	88 (44%)	28 (49%)	0.51 *

FTY : fingolimod, NTZ : natalizumab, CD20 : anticorps anti-CD20, BOC : bandes oligoclonales, FRCV : facteurs de risque cardiovasculaires, MAI : maladies auto-immunes, EM : traitements d'efficacité modérée IFN : interférons, AG : acétate de glatiramère, DMF : diméthyl fumarate, TRF : teriflunomide

* Chi2 ; † Mann-Whitney ; ¥ Fisher ; ‡ Welch, © Données manquantes

Tableau 4 : Analyses multivariées concernant la survenue de poussée(s) durant les 6 mois suivant le relais

	OR	Valeur p
Sexe Masculin	0,24	<0,01
Tabagisme	0,66	0,22
Nombre de traitement avant le traitement de relais	1,28	0,025
Survenue d'au moins une poussée durant 1an pré-relais	3,74	<0,01
Survenue d'au moins une poussée durant le <i>washout</i>	3,44	0,028
Type de relais		
EM/CD20	<i>Ref</i>	-
EM/FTY	1,61	0,6
EM/NTZ	1,95	0,4
FTY/CD20	7,13	0,06
FTY/NTZ	1,73	0,52
NTZ/CD20	0,01	0,98
NTZ/FTY	3,08	0,17

FTY : fingolimod, NTZ : natalizumab, CD20 : anticorps anti-CD20, EM : traitements d'efficacité modérée

Tableau 5 : Types d'effets indésirables durant la période des 6 mois suivant le relais et leur répartition selon le relais thérapeutique

	RELAIS n=448	EM/FTY n=158	EM/NTZ n=133	EM/CD20 n=27	FTY/NTZ n=31	FTY/CD20 n=18	NTZ/FTY n=49	NTZ/CD20 n=32	
Types d'effets indésirables	Biologique	6 (8%)	6	-	-	-	-	-	
	Cardiologique	6 (8%)	3	1	-	1	-	1	
	Céphalée	9 (12%)	2	1	1	2	-	1	2
	Infectieux	15 (21%)	5 *	4	2	1	2	1	-
	Allergique/cutané	10 (13%)	2	6 **	1	-	1	-	-
	Digestif	14 (19%)	6	2	-	1	-	4	1
	Visuel	3 (4%)	1 *	-	-	-	-	2 *	-
	Autres	11 (15%)	4	3	-	-	-	4	-
	Total	74	29 (39%)	17 (23%)	4 (5%)	5 (7%)	3 (4%)	13 (18%)	3 (4%)
	Grave (*)	5 (6,5%)	2	2	-	-	-	1	-

FTY : fingolimod, NTZ : natalizumab, CD20 : anticorps anti-CD20, EM : traitements d'efficacité modérée

* = 1 El grave, ** = 2 El graves

Tableau 6 : Analyses univariées sur la survenue d'effet(s) indésirable(s) durant les 6 mois suivant le relais

Caractéristiques	Survenue d'au moins un effet indésirable durant les 6 mois suivant le relais n = 448		
	NON n = 384 (86%)	OUI n = 64 (14%)	Valeur p
Démographiques			
Sexe Féminin, n (%)	279 (73%)	48 (75%)	0.7 *
Age au moment du diagnostic, années, moyenne (écart-type)	27.2 (8.92)	30.5 (10.9)	0.023 †
Comorbidités, n (%)	227 (59%)	43 (67%)	0.22 *
Tabac, n (%)	123 (32%)	27 (42%)	0.11 *
Autres FRCV, n (%)	75 (20%)	20 (31%)	0.034 *
ACTD infections, n (%)	6 (1.6%)	1 (1.6%)	0.99 ‡
ATCD MAI ou équivalent, n (%)	27 (7%)	5 (7.8%)	0.79 ‡
Cancer, n (%)	5 (1.3%)	-	0.99 ‡
Autres, n (%)	82 (21%)	15 (23%)	0.71 *
Période d'1 an avant le relais			
Survenue d'au moins une poussée, n (%)	272 (71%)	39 (61%)	0.11 *
Nombre de poussées, moyenne (écart-type)	1.30 (1.23)	0.938 (1.02)	0.021 †
Relais			
Age au moment du switch, années, moyenne (écart-type)	36.6 (10.5)	38.8 (10.6)	0.14 †
Durée d'évolution au moment du relais, mois, moyenne (écart-type)	115 (86.1)	101 (68.1)	0.14 †
Nombre de traitements avant le relais, moyenne (écart-type)	2.34 (1.54)	2.17 (1.23)	0.7 †
Traitement antérieur, n (%)			
IFN-AG	190 (49%)	19 (30%)	<0.01 *
DMF-TRF	82 (21%)	27 (42%)	-
NTZ	69 (18%)	12 (19%)	-
FTY	43 (11%)	6 (9.4%)	-
Durée du traitement antérieur, mois, moyenne (écart-type)	33.9 (35.7)	32.6 (31.7)	0.87 †
Motif d'arrêt du traitement antérieur, n (%)			
Efficacité	280 (73%)	46 (72%)	0.45 ‡
Intolérance biologique	55 (14%)	7 (11%)	-
Intolérance générale	32 (8.3%)	5 (7.8%)	-
Intolérance locale	5 (1.3%)	2 (3.1%)	-
Convenance personnelle	5 (1.3%)	2 (3.1%)	-
Inconnu	7 (1.8%)	2 (3.1%)	-

Tableau 6 : Suite

Traitement de relais, n (%)			
FTY	169 (44%)	38 (59%)	0.065 *
NTZ	145 (38%)	19 (30%)	-
anti-CD20	70 (18%)	7 (11%)	-
Type de relais, n (%)			
EM/FTY	130 (34%)	28 (44%)	0.45 ¥
EM/NTZ	118 (31%)	15 (23%)	-
EM/CD20	24 (6.2%)	3 (4.7%)	-
FTY/NTZ	27 (7%)	4 (6.2%)	-
FTY/CD20	16 (4.2%)	2 (3.1%)	-
NTZ/FTY	39 (10%)	10 (16%)	-
NTZ/CD20	30 (7.8%)	2 (3.1%)	-
Période de Washout			
Durée du washout, jours, moyenne (écart-type)	30.2 (36.1)	34.7 (37.4)	0.13 †
Répartition durée du washout, n (%)			
≤ 30 jours	239 (62%)	33 (52%)	0.11 *
> 30 jours	145 (38%)	31 (48%)	-
Survenue d'au moins une poussée, n (%)	25 (6.5%)	3 (4.7%)	0.78 ¥
Nombre de poussées, moyenne (écart-type)	0.0729 (0.289)	0.0469 (0.213)	0.57 †
Période de 6 mois après le relais			
Survenue d'au moins une poussée, n (%)	76 (20%)	16 (25%)	0.34 *
Nombre de poussées, moyenne (écart-type)	0.255 (0.580)	0.281 (0.519)	0.39 †
EDSS			
Pré switch, médiane [Q25-75] ©	2.50 [1.00; 4.00]	1.50 [1.00; 3.50]	0.22 ɹ
IRM cérébrale avant relais, n (%)			
>9 lésions cérébrales ©	246 (94%)	37 (95%)	0,99 ¥
Présence de prises de contraste ©	101 (46%)	15 (43%)	0.75 *

FTY : fingolimod, NTZ : natalizumab, CD20 : anticorps anti-CD20, BOC : bandes oligoclonales, FRCV : facteurs de risque cardiovasculaires, MAI : maladies auto-immunes, EM : traitements d'efficacité modérée IFN : interférons, AG : acétate de glatiramère, DMF : diméthyl fumarate, TRF : teriflunomide

* Chi2 ; † Mann-Whitney ; ¥ Fisher ; ɹ Welch, © Données manquantes

Tableau 7 : Analyses multivariées concernant la survenue d'effet(s) indésirable(s) durant les 6 mois suivant le relais

	OR	Valeur p
Sexe Masculin	0,55	0,15
Durée d'évolution au moment du relais	1,00	0,24
Age au moment du relais	1,05	0,01
Durée du traitement avant le relais	0,99	0,25
Motif d'arrêt	1,07	0,78
Durée du washout	1,01	0,26
Type de relais	0,95	0,60
Comorbidités		
Tabagisme	1,41	0,33
Autres FRCV	1,10	0,82
MAI	1,01	0,98
Cancer	0,01	0,99
Infections	1,60	0,69
Autres	0,87	0,74

FRCV : facteur de risque cardiovasculaire, MAI : maladie auto-immune

Tableau 8 : Balance bénéfico-risque entre la survenue de poussée(s) et d'effet(s) indésirable(s) pour chaque relais selon la durée de washout

	EM/FTY			EM/NTZ			EM/CD20		
	≤30 jours n=110	>30 jours n=48	p	≤30 jours n=103	>30 jours n=30	p	≤30 jours n=14	>30 jours n=13	p
≥ 1 poussée(s) durant ≥ 1 effet(s) indésirable(s) durant les 6 mois après le relais	Durée de la période de washout								
	washout								
	1 (0.91%)	4 (8.3%)	0.03 ¥	3 (2.9%)	9 (30%)	<0.001 ¥	-	4 (31%)	0.041 ¥
6 mois après le relais									
15 (14%)	9 (19%)	0.41 *	25 (24%)	9 (30%)	0.53 *	3 (21%)	2 (15%)	0.99 ¥	
Total									
15 (14%)	13 (27%)	0.042 *	11 (11%)	4 (13%)	0.74 ¥	1 (7.1%)	2 (15%)	0.6 ¥	
Grave									
	-	2 (4.2%)	0.091 ¥	2 (1.9%)	-	0.99 ¥	-	-	

	FTY/NTZ			FTY/CD20		
	≤30 jours n=15	>30 jours n=16	p	≤30 jours n=8	>30 jours n=10	p
≥ 1 poussée(s) durant ≥ 1 effet(s) indésirable(s) durant les 6 mois après le relais	Durée de la période de washout					
	washout					
	-	2 (12%)	0.48 ¥	-	-	-
6 mois après le relais						
5 (33%)	2 (12%)	0.22 ¥	4 (50%)	1 (10%)	0.12 ¥	
Total						
4 (27%)	-	0.043 ¥	1 (12%)	1 (10%)	0.99 ¥	
Grave						
	-	-	-	-	-	

	NTZ/FTY			NTZ/CD20		
	≤30 jours n=7	>30 jours n=42	p	≤30 jours n=15	>30 jours n=17	p
≥ 1 poussée(s) durant ≥ 1 effet(s) indésirable(s) durant les 6 mois après le relais	Durée de la période de washout					
	washout					
	-	5 (12%)	0.99 ¥	-	-	-
6 mois après le relais						
2 (29%)	13 (31%)	0.99 ¥	1 (6.7%)	1 (5.9%)	0.99 ¥	
Total						
-	10 (24%)	0.32 ¥	1 (6.7%)	1 (5.9%)	0.99 ¥	
Grave						
-	1 (2.4%)	0.99 ¥	-	-	-	

FTY : fingolimod, NTZ : natalizumab, CD20 : anticorps anti-CD20, EM : traitements d'efficacité modérée

* Chi2 ; ¥ Fisher

BIBLIOGRAPHIE

1. Tintore M, Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J. Treatment of multiple sclerosis - success from bench to bedside. *Nat Rev Neurol.* janv 2019;15(1):53-8.
2. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord.* juill 2015;4(4):329-33.
3. Saccà F, Lanzillo R, Signori A, Maniscalco GT, Signoriello E, Lo Fermo S, et al. Determinants of therapy switch in multiple sclerosis treatment-naïve patients: A real-life study. *Mult Scler.* 1 août 2019;25(9):1263-72.
4. Laroni A, Signori A, Maniscalco GT, Lanzillo R, Russo CV, Binello E, et al. Assessing association of comorbidities with treatment choice and persistence in MS: A real-life multicenter study. *Neurology.* 28 nov 2017;89(22):2222-9.
5. Cohen M, Maillart E, Tourbah A, De Sèze J, Vukusic S, Brassat D, et al. Switching from natalizumab to fingolimod in multiple sclerosis: a French prospective study. *JAMA Neurol.* avr 2014;71(4):436-41.
6. Kappos L, Radue EW, Comi G, Montalban X, Butzkueven H, Wiendl H, et al. Switching from natalizumab to fingolimod: A randomized, placebo-controlled study in RRMS. *Neurology.* 7 juill 2015;85(1):29-39.
7. Leurs CE, van Kempen ZL, Dekker I, Balk LJ, Wattjes MP, Rispens T, et al. Switching natalizumab to fingolimod within 6 weeks reduces recurrence of disease activity in MS patients. *Mult Scler.* oct 2018;24(11):1453-60.
8. Guger M, Enzinger C, Leutmezer F, Kraus J, Kalcher S, Kvas E, et al. Switching from natalizumab to fingolimod treatment in multiple sclerosis: real life data from the Austrian MS Treatment Registry. *J Neurol.* nov 2019;266(11):2672-7.
9. Signoriello E, Lus G, Bonavita S, Lanzillo R, Saccà F, Landi D, et al. Switch from sequestering to anti-CD20 depleting treatment: disease activity outcomes during wash-out and in the first 6 months of ocrelizumab therapy. *Mult Scler.* 15 avr 2021;13524585211005656.
10. Levin SN, Ezuma C, Levine L, Vargas WS, Farber RS, De Jager PL, et al. Switching from natalizumab to ocrelizumab in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* déc 2020;26(14):1964-5.
11. Rowles WM, Hsu WY, McPolin K, Li A, Merrill S, Guo CY, et al. Transitioning From S1P Receptor Modulators to B Cell-Depleting Therapies in Multiple Sclerosis: Clinical, Radiographic, and Laboratory Data. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* juill 2022;9(4):e1183.
12. Bigaut K, Cohen M, Durand-Dubief F, Maillart E, Planque E, Zephir H, et al. How to switch disease-modifying treatments in multiple sclerosis: Guidelines from the French Multiple Sclerosis Society (SFSEP). *Mult Scler Relat Disord.* août 2021;53:103076.
13. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* juill 2001;50(1):121-7.
14. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the « McDonald Criteria ». *Ann Neurol.* déc 2005;58(6):840-6.
15. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* févr 2011;69(2):292-302.

16. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* févr 2018;17(2):162-73.
17. Confavreux C, Compston DA, Hommes OR, McDonald WI, Thompson AJ. EDMUS, a European database for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* août 1992;55(8):671-6.
18. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* nov 1983;33(11):1444-52.
19. Medistica. pvalue.io, a Graphic User Interface to the R statistical analysis software for scientific medical publications. 2021. Available on: <https://www.pvalue.io/fr>.
20. R: The R Project for Statistical Computing [Internet]. [cité 7 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.r-project.org/>
21. Boudot de la Motte M, Louapre C, Papeix C, Depaz R, Assouad R, Roux T, et al. Challenges of switching towards anti-CD20 monoclonal antibodies in RR-MS: A monocentric study. *Mult Scler Relat Disord.* 28 avr 2021;52:102981.
22. Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, Giacomini PS, Giuliani F, Levin MC, et al. Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. *Can J Neurol Sci.* juill 2020;47(4):437-55.
23. Cohan SL, Moses H, Calkwood J, Tornatore C, LaGanke C, Smoot KE, et al. Clinical outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who switch from natalizumab to delayed-release dimethyl fumarate: A multicenter retrospective observational study (STRATEGY). *Mult Scler Relat Disord.* mai 2018;22:27-34.
24. Hatcher SE, Waubant E, Nourbakhsh B, Crabtree-Hartman E, Graves JS. Rebound Syndrome in Patients With Multiple Sclerosis After Cessation of Fingolimod Treatment. *JAMA Neurol.* 1 juill 2016;73(7):790-4.
25. Papeix C, Vukusic S, Casey R, Debard N, Stankoff B, Mrejen S, et al. Risk of relapse after natalizumab withdrawal: Results from the French TYSEDMUS cohort. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation* [Internet]. 1 déc 2016 [cité 24 juin 2021];3(6). Disponible sur: <https://nn.neurology.org/content/3/6/e297>
26. Magyari M, Koch-Henriksen N. Quantitative effect of sex on disease activity and disability accumulation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* juill 2022;93(7):716-22.
27. Lebrun C, Vukusic S. Immunization and multiple sclerosis: Recommendations from the French multiple sclerosis society. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 1 juin 2019;31:173-88.
28. Salter A, Kowalec K, Fitzgerald KC, Cutter G, Marrie RA. Comorbidity is associated with disease activity in MS: Findings from the CombiRx trial. *Neurology.* 4 août 2020;95(5):e446-56.
29. Kowalec K, McKay KA, Patten SB, Fisk JD, Evans C, Tremlett H, et al. Comorbidity increases the risk of relapse in multiple sclerosis: A prospective study. *Neurology.* 12 déc 2017;89(24):2455-61.

VII. Discussion

Cette étude rétrospective monocentrique est à notre connaissance la première étude ayant pour objectif d'analyser la période des relais thérapeutiques dans leur globalité et notamment la survenue de poussées et d'effets indésirables durant les périodes de *washout* et les 6 mois durant le relais. Notre cohorte rassemble plus de 400 relais chez plus de 300 patients, ce qui est un nombre important pour une étude monocentrique.

Nous avons choisi une période de 6 mois pour la période suivant le relais car elle correspond habituellement à la phase où l'efficacité du traitement nouvellement introduit n'est pas à son maximum, permettant ainsi une analyse de la période de relais et du risque de rebond et non pas de l'efficacité du traitement introduit. Ce concept est similaire à celui de l'IRM de suivi de *re-baseline*.

Nous avons décidé d'analyser les relais vers des traitements de haute efficacité (vers le FTY, le NTZ et les anti-CD20) pour plusieurs raisons. Tout d'abord, nous avons choisi de ne pas analyser les traitements horizontaux entre traitements d'efficacité modérée car ces relais ne nécessitent pas habituellement de période de *washout* (142). De plus, la stratégie thérapeutique la plus utilisée actuellement est celle de l'escalade thérapeutique avec des relais verticaux fréquents des traitements d'efficacité modérée vers les traitements de haute efficacité. Nous avons inclus uniquement les relais vers ces 4 molécules car durant la période de recrutement de notre étude ils étaient les seuls disponibles à la prescription en France de façon prolongée.

Survenue de poussées durant la période du relais thérapeutique

Cette étude a permis de mettre en évidence plusieurs éléments associés à la survenue d'au moins une poussée durant la période de *washout*.

Tout d'abord, notre étude a confirmé l'influence de la durée du *washout* (notamment de plus de 30 jours) sur la survenue d'une activité clinique durant le *washout*. Dans une étude française rétrospective monocentrique par *Boudot de la Motte et al*, qui avait pour but d'analyser 73 relais vers les anti-CD20, 27,4% des patients ont présenté au moins une poussée durant la période de *washout* qui était en moyenne de 2,9 mois. Dans cette étude, chaque mois sans traitement était associé avec une augmentation du risque de poussées de 1,2 durant le *washout* (160). Dans ENIGM, une étude prospective française multicentrique en centre tertiaire, regroupant 333 relais thérapeutiques du NTZ vers FTY, 27% des patients ont présenté au moins une poussée durant le *washout*. Un *washout* de moins de 3 mois était associé à un risque significativement réduit de poussées durant le *washout* (OR=0,23 ; p=0,001) (161).

Par ailleurs, les patients ayant une activité clinique durant le *washout* avaient une durée de traitement antérieur plus courte et plus souvent des prises de contraste sur l'IRM cérébrale de *baseline*. Cependant, ces résultats sont contradictoires avec l'absence de différence significative concernant la survenue d'au moins une poussée l'année précédant le relais : une explication possible est le fait qu'une activité clinique est plus inquiétante pour le neurologue qu'une activité radiologique, motivant ainsi une période de *washout* plus courte, limitant ainsi la survenue de poussée durant le *washout*. *A contrario*, dans une étude rétrospective multicentrique italienne publiée en 2021, analysant une centaine de relais du NTZ ou du FTY vers les anti-CD20, il avait été mis en évidence que le taux de poussée l'année avant le relais était associé à un taux plus élevé de poussées durant le *washout* (RR=1,63, p=0,010) (158).

La répartition des motifs d'arrêt était différente entre les 2 groupes. En effet, nous avons mis en évidence une tendance à moins d'arrêt pour inefficacité dans le groupe avec activité clinique durant la période de *washout*. Ce résultat peut être expliqué pour 2 raisons. Tout

d'abord, nous pouvons suspecter une réduction volontaire par le clinicien du temps de *washout* lors d'un relais thérapeutique pour inefficacité afin de traiter efficacement le patient le plus rapidement possible, limitant ainsi le risque d'activité clinique durant le *washout*. De plus, les relais pour inefficacité sont principalement des relais verticaux d'un traitement de moyenne efficacité vers un traitement de haute efficacité, ne nécessitant pas nécessairement de période de *washout* (142,148). De plus, il semble exister une surreprésentation (11% vs 0,95%) des arrêts pour convenance personnelle avec 3 relais dans le groupe avec activité clinique durant le *washout*. Ces relais étaient des relais verticaux de traitement d'efficacité modérée *per os* vers le NTZ (2 relais) et vers le OCR (1 relais) avec des durées de *washout* longues de plus de 3 mois.

Enfin, la répartition des types de relais thérapeutiques était elle aussi différente entre les 2 groupes. Il existait une tendance à moins de relais d'un traitement d'efficacité modérée vers FTY, et plus de relais vers le NTZ ou les anti-CD20 dans le groupe avec activité clinique durant la période de *washout*. Cela pourrait être expliqué par une activité de la maladie initialement différente : un relais vertical vers le NTZ et les anti-CD20 sera probablement motivé par une maladie initialement plus active et donc plus à risque de poussées durant la période de *washout*, qu'un relais vers le FTY qui a une efficacité moindre en comparaison au NTZ ou aux anti-CD20 (162). Enfin, il semble exister une tendance à plus de relais NTZ vers FTY dans le groupe avec activité clinique durant la période de *washout*. Ce résultat est cohérent avec d'autres études ayant analysé ce relais, notamment du fait du risque de rebond de la maladie après arrêt du NTZ (150,156).

Nous avons aussi mis en évidence plusieurs facteurs prédictifs de la survenue d'au moins une poussée durant les 6 mois suivant le relais.

En premier lieu, une activité clinique durant l'année précédant le relais était associée à la survenue d'au moins une poussée en post-relais. De façon similaire, une activité clinique lors de la période post-relais était plus fréquente lors de la survenue de poussée(s) durant le *washout*. Ce résultat est cohérent avec de précédentes études. Dans l'étude rétrospective française de *Boudot de la Motte et al*, analysant les relais vers les anti-CD20, 13,7% des patients ont présenté une poussée dans les 6 mois suivant l'introduction de l'anti-CD20. Il existait une forte tendance ($p=0,052$) pour que la survenue de poussées durant le *washout* soit un facteur de risque de poussées durant les 6 premiers mois de traitement (160). Dans l'étude ENIGM s'intéressant au relais NTZ vers FTY, 23% des patients ont présenté une poussée durant les 6 mois suivant l'introduction du FTY. La survenue de poussées durant la période de *washout* était le seul facteur pronostic concernant les poussées durant les 6 mois suivant le relais ($OR=3,80$; $p=0,05$). L'activité clinique avant l'arrêt du NTZ n'était cependant pas corrélée à la survenue de poussées durant le post-relais (161). Cela semble être aussi applicable aux relais de décroissance thérapeutique c'est-à-dire vers des traitements de moins haute efficacité. En effet, dans l'étude rétrospective multicentrique STRATEGY, plus de 500 relais thérapeutique du NTZ vers le DMF ont été analysés. Les patients sans poussée durant le traitement par NTZ et durant la période de *washout*, avaient un plus faible risque de poussées après l'introduction du DMF en comparaison avec ceux avec poussées ($HR=0,36$, $p<0,001$) (163).

Par ailleurs, dans notre étude, il semble exister une tendance pour que les relais du NTZ vers le FTY et du FTY vers les anti-CD20 provoquent plus de poussées dans les 6 mois suivant le relais. Ces résultats sont cohérents avec de précédentes études s'intéressant aux risques de rebond de la maladie après l'arrêt de traitements modulant le trafic lymphocytaire tel que le NTZ et du FTY (150,164). Tout d'abord, dans l'étude française ENIGM, lors du relais du le NTZ vers le FTY, 20% des patients ont présenté une poussée durant les 6 mois suivant l'introduction du FTY

(161). Dans une étude monocentrique rétrospective américaine dont l'objectif était d'analyser 108 relais des inhibiteurs de S1P vers les anti-CD20, 9,2% des patients ont présenté une activité clinique dans les 6 mois post-relais (159).

L'analyse multivariée a mis en évidence que le sexe masculin était un facteur pronostique positif indépendant de la survenue d'une activité clinique dans les 6 mois suivant le relais. Ce résultat semble être en accord avec plusieurs études de cohorte mettant en évidence un taux annualisé de poussées au cours de la maladie plus importants chez les patients de sexe féminin en comparaison aux patients de sexe masculin [RR = 1,16, $p < 0,001$ (165) et RR=1,08 ; $p < 0,001$ (33)]. Ce risque semble diminuer et s'équilibrer après l'âge de 50 ans. Après l'âge de 50 ans, les patients de sexe masculin ont un risque de progression plus important que les patients de sexe féminin (RR=1,0216 ; $p=0,017$) (165).

Il semble donc important de prendre en compte les facteurs influençant la survenue de poussées durant le *washout* afin de limiter le risque de poussées post-relais. Des études avec un suivi plus long seraient intéressantes pour analyser le lien possible entre la présence d'une activité clinique lors de la période de *washout* et le risque de poussées sur le plus long terme, ainsi que leur impact sur le handicap.

Dans notre étude, la présence de comorbidités n'influe pas la survenue d'une activité clinique durant le *washout* ou les 6 mois post-relais. Cependant, plusieurs études ont mis en évidence l'influence des comorbidités sur l'activité de la maladie. Dans une analyse secondaire de l'étude CombiRx, avec une cohorte d'environ 1000 patients, l'anxiété (HR=1,25 ; IC :1,01-1,55) et la dyslipidémie (HR=1,32 ; IC 1,01-1,72) étaient associés à une augmentation du risque d'activité de la maladie clinique ou radiologique. De plus, la présence de 2 comorbidités ou plus était associée à une majoration du risque de poussées (HR=1,44 ; IC 1,13-1,84) (166). De façon

similaire dans une étude de cohorte canadienne comportant plus de 800 patients atteints d'une SEP RR, la dyslipidémie (RR=1,67 ; IC1,07-2,61 et la présence d'au moins 3 comorbidités (RR=1,45 ; IC1,00-2,08) étaient associées à un risque plus important de poussée (RR=1,67 ; IC1,07-2,61) (167). Les études sont contradictoires sur l'impact d'une comorbidité migraineuse sur le taux de poussée (166,167).

Une limitation du temps de *washout* permettrait de limiter l'activité clinique durant le *washout* et les 6 mois post-relais. Cependant, un raccourcissement de la période de *washout* n'est pas toujours possible notamment dans le cadre de la prévention des risques infectieux. En effet, certains vaccins doivent être réalisés avant l'introduction d'un traitement immunosuppresseurs, notamment les vaccins vivants atténués, pouvant nécessiter un allongement de la période de *washout* (148,168). C'est pourquoi il est conseillé de vérifier les sérologies et le cas échéant de vacciner les patients nouvellement diagnostiqués et ceci avant la mise en place d'un premier traitement. Une attention toute particulière est nécessaire pour les vaccins vivants atténués contre-indiqués après l'introduction d'un traitement immunosuppresseur (168).

Enfin, en 2021, la société francophone de la SEP (SFSEP) a publié des recommandations, rédigées via un consensus formalisé d'experts, concernant la gestion des périodes de *washout* lors des relais thérapeutiques. Ces recommandations proposent des durées de *washout* adaptées selon le traitement antérieur et le traitement de relais (**Figure 5**) (142). Ainsi, le relais d'un traitement de moyenne efficacité vers un autre traitement de moyenne efficacité ou vers un traitement de haute efficacité peut être réalisé sans période de *washout*. De plus, le relais d'un traitement de haute efficacité vers un traitement de moyenne efficacité peut être réalisé sans *washout* pour le FTY et le NTZ, après 3 mois de *washout* pour l'OCR et la mitoxantrone, et en cas

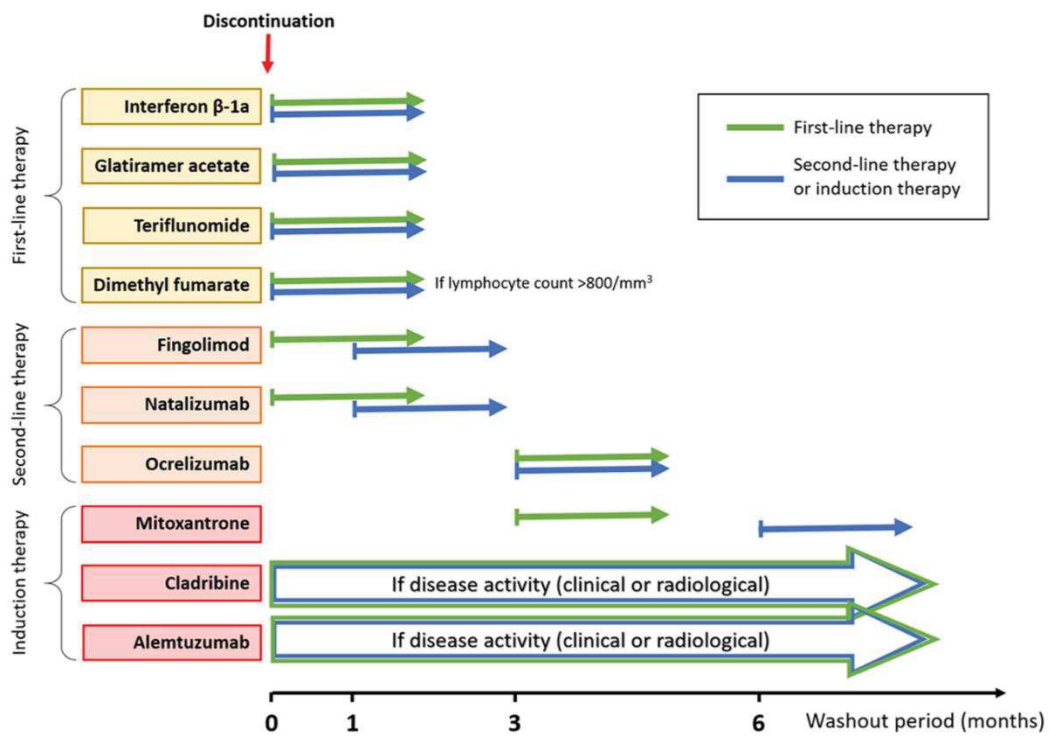
de survenue de signes d'activité pour l'ALM et la cladribine. Enfin, le relais d'un traitement de haute efficacité vers un autre traitement de haute efficacité peut être réalisé après un *washout* de 1 mois pour le FTY et le NTZ, de 3 mois pour l'OCR, e 6 mois pour la mitoxantrone, et en cas de survenue de signes d'activité pour l'ALM et la cladribine.

Survenue d'effets indésirables durant la période du relais thérapeutique

Aucun EI n'a été recueilli durant la période de *washout*. Lors de la période des 6 mois suivant le relais, nous avons rapporté la survenue de 74 EI issus de 64 relais thérapeutiques (soit environ 14% des relais). Nous n'avons constaté que 5 EI graves : 2 œdèmes maculaires lors d'un relais vers FTY, 2 réactions allergiques grave lors de perfusions de NTZ et une infection urinaire haute grave sous FTY. Pour l'analyse globale de la survenue d'EI, nous n'avons pas mis en évidence de différence selon le type de relais ou la durée de *washout*. En analyse multivariée, seuls les patients plus âgés au moment du relais étaient plus à risque d'EI de façon minime durant les 6 mois post-relais.

Le taux d'EI constaté dans notre cohorte était faible (14% des relais). Ce taux faible peut être en partie expliqué par le fait que les EI ont été collectés lors des consultations habituelles de suivi du patient : ainsi les EI modérés ont pu ne pas être rapportés par le patient. Nous aurions pu envisager une augmentation de ce taux du fait du risque potentiel de cumul d'EI de 2 DMTs. Cependant nos résultats semblent être en accord avec ceux de 2 études ayant analysé l'association d'un traitement de haute efficacité à un traitement de moyenne efficacité en comparaison au traitement de moyenne efficacité. Dans l'étude de phase II randomisée, contre placebo, en double aveugle, GLANCE, l'association NTZ et AG pendant 24 semaines n'entraînait pas plus de risque d'EI que l'AG seul.

Figure 5 : Représentation des recommandations concernant la durée de washout établis par la SFSEP. Reproduit depuis Bigaut K et al, *How to switch disease-modifying treatments in multiple sclerosis: Guidelines from the French Multiple Sclerosis Society (SFSEP)*. *Mult Scler Relat Disord.* août 2021;53:103076.



En effet, 91% des patients avaient signalé la survenue d'au moins un EI dans le groupe NTZ + AG, en comparaison à 93% de patients dans le groupe AG seul (169). De façon similaire, dans l'étude SENTINEL, en double aveugle, versus placebo, l'association NTZ et IFN pendant 1 an n'était pas plus à risque d'EI que l'IFN seul (80).

Les infections étaient la première cause d'EI de notre cohorte avec 15 des 74 EI soit 21%, mais avec un taux faible de survenue de 3,3% sur l'ensemble des relais. Parmi les 5 EI graves, seul un était d'origine infectieuse (infection urinaire haute sous FTY). Du fait du faible nombre d'EI d'origine infectieuse, nous n'avons pas pu réaliser d'analyse spécifique concernant leurs survenues selon la période de *washout*. Cependant une récente étude analysant les relais des traitements modulateur des récepteurs à la S1P comme le FTY vers les anti-CD20 n'a pas mis en évidence d'association entre le risque d'infections et la durée de la période de *washout* (159). Par ailleurs, de façon similaire à la survenue d'EI de façon globale, les études GLANCE (association NTZ-AG vs AG) et SENTINEL (association NTZ-IFN vs IFN) n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque infectieux lors de l'association du NTZ et d'un traitement de moyenne efficacité (80,169), suggérant un faible risque d'infection durant les relais similaires.

Nous avons analysé, selon les différents relais et la durée de *washout*, la survenue d'EI et de poussées durant le *washout* et le post-relais. Pour le relais des traitements d'efficacité modérée vers FTY, il y avait significativement plus d'effet indésirable lorsque le *washout* était supérieur à 30 jours. Ce résultat est étonnant, puisqu'allant a contrario de l'hypothèse de risque d'effet cumulatif des EI lors de *washout* courts. De façon inverse, une durée de *washout* de moins de 30 jours pour le relais FTY vers NTZ était corrélée à la survenue d'EI (4 EI sur un total de 31 relais). Cependant aucun de ces 4 EI n'étaient graves, ou nécessitant un arrêt du traitement, même temporaire. Il s'agissait de céphalées, d'une Infection à SARS-Cov-2, de diarrhées et d'un

pic hypertensif. En dehors de ces deux relais, il n'y avait pas de corrélation entre la survenue d'EI et la durée du *washout*.

Limites

Notre étude n'est pas sans limites. La principale limite est son *design* rétrospectif entraînant la possibilité de biais de sélection. Le caractère monocentrique et limité aux données du CHU de Strasbourg majore aussi ce biais de sélection du fait de la possibilité de patients atteints de SEP plus sévères nécessitant un suivi plus spécialisé en centre tertiaire. Nous noterons aussi une durée d'inclusion des relais thérapeutiques très étendue dans le temps. En effet, le type de relais thérapeutique, ainsi que la gestion du *washout* ont évolué dans le temps du fait de modifications des pratiques, et de l'élargissement de l'offre thérapeutique. Enfin, il aurait été intéressant d'analyser la survenue de poussées et d'effets indésirables dans les 6 mois suivant l'introduction du traitement en comparaison à des patients naïfs de tout traitement chez qui un traitement de haute efficacité était introduit en premier traitement.

VIII. Conclusion

Depuis une vingtaine d'années, de nombreux traitements ont été approuvés dans la prise en charge de la sclérose en plaques. Cette diversification des molécules, et la volonté d'un contrôle plus strict de l'activité de la maladie génèrent des relais thérapeutiques plus nombreux. Des recommandations concernant ces relais n'existent que depuis récemment. Cependant, ces périodes de relais thérapeutique sont importantes, puisque à risque d'un regain d'activité inflammatoire de la maladie et donc de poussées, mais aussi à risque d'effets indésirables par effet cumulatif.

Nous avons décrit une cohorte rétrospective monocentrique regroupant plus de 400 relais thérapeutiques vers un traitement de haute efficacité (le fingolimod, le natalizumab, et les anticorps anti-CD20 : le rituximab et l'ocrelizumab) chez des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme récurrente-rémittente.

Dans notre étude, les poussées durant la période de *washout* survenaient chez des patients avec une durée de traitement antérieur plus courte, et avec une durée de *washout* plus longue. Sur le plan radiologique, on retrouvait plus souvent des prises de contraste sur l'IRM cérébrale réalisée avant le relais. Nous n'avons pas constaté d'effet indésirable durant la période de *washout*.

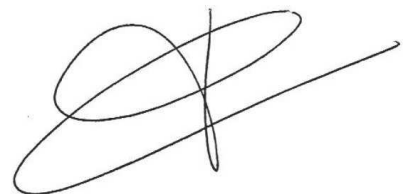
Nous avons mis en évidence des facteurs de risque de poussée(s) durant la période de 6 mois après le relais tels que le sexe féminin, la survenue de poussée(s) durant l'année précédant le relais ou durant la période de *washout*, ainsi que le nombre de traitements avant le relais. Pour les relais du fingolimod vers les anti-CD20 et du natalizumab vers le fingolimod, il existait une tendance à l'augmentation de la survenue de poussée(s) durant les 6 mois suivant le relais. De

plus, le type de relais ne semblait pas être un facteur de risque de la survenue d'effets indésirables après les relais. Seuls les patients plus âgés au moment du relais étaient plus à risque d'effets indésirables.

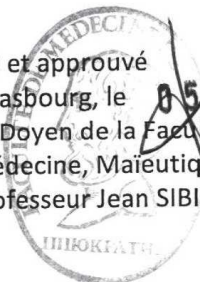
Nous n'avons recueilli que peu d'effets indésirables sur l'ensemble de notre cohorte. Nous n'avons pas mis en évidence de franche corrélation entre la durée de *washout* et le nombre d'effets indésirables pour les différents relais.

Notre étude confirme que la période de relais thérapeutique est à risque de poussée aussi bien lors du *washout* qu'après. Cependant, cette période semble finalement peu à risque d'effets indésirables pour la majorité des types de relais. Dans le cadre d'un relais thérapeutique vers un traitement de haute efficacité, écourter la période de *washout* pourrait minimiser le risque de poussée, sans majorer celui des effets indésirables. Ces résultats restent cependant à être confirmés dans de plus larges cohortes multicentriques.

VU
Strasbourg, le 28/07/2022
Le président du jury de thèse
Professeur Christine TRANCHANT



VU et approuvé
Strasbourg, le 05 SEP. 2022
Le Doyen de la Faculté de
Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé
Professeur Jean SIBILLA



IX. Bibliographie

1. Charcot JM (1825 1893) A du texte. Leçons sur les maladies du système nerveux : faites à la Salpêtrière. Tome 2 / par J.-M. Charcot,... ; recueillies et publ. par Bourneville,... [Internet]. 1875 [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k98763k>
2. Fromont A, Binquet C, Clerc L, Moreau T. Épidémiologie de la sclérose en plaques : la particularité française. *Revue Neurologique*. 1 août 2009;165(8):671-5.
3. Prévalence de la sclérose en plaques en France en 2012 et mortalité associée en 2013 à partir des données du Sniiram-PMSI - ScienceDirect [Internet]. [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0398762015000383>
4. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 21 avr 2018;391(10130):1622-36.
5. Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*. nov 2016;34(4):919-39.
6. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*. 21 janv 2022;375(6578):296-301.
7. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA*. 23 févr 2021;325(8):765-79.
8. Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. avr 2015;14(4):406-19.
9. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. avr 1996;46(4):907-11.
10. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 15 juill 2014;83(3):278-86.
11. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 4 sept 2018;8(9):a028928.
12. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. mars 1983;13(3):227-31.
13. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*. nov 1997;120 (Pt 11):2059-69.
14. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. juill 2001;50(1):121-7.

15. 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. *Front Neurol.* 2019;10:188.
16. 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.* 1 févr 2018;17(2):162-73.
17. Schwenkenbecher P, Wurster U, Sühs KW, Stangel M, Skripuletz T. Applying the 2017 McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis. *The Lancet Neurology.* 1 juin 2018;17(6):498.
18. Inusah S, Sormani MP, Cofield SS, Aban IB, Musani SK, Srinivasasainagendra V, et al. Assessing changes in relapse rates in multiple sclerosis. *Mult Scler.* déc 2010;16(12):1414-21.
19. Brisset JC, Vukusic S, Cotton F, Imaging Group of the « Observatoire français de la sclérose en plaques ». Update on brain MRI for the diagnosis and follow-up of MS patients. *Presse Med.* juin 2021;50(2):104067.
20. Brisset JC, Kremer S, Hannoun S, Bonneville F, Durand-Dubief F, Tourdias T, et al. New OFSEP recommendations for MRI assessment of multiple sclerosis patients: Special consideration for gadolinium deposition and frequent acquisitions. *J Neuroradiol.* juin 2020;47(4):250-8.
21. Cotton F, Kremer S, Hannoun S, Vukusic S, Dousset V, Imaging Working Group of the Observatoire Français de la Sclérose en Plaques. OFSEP, a nationwide cohort of people with multiple sclerosis: Consensus minimal MRI protocol. *J Neuroradiol.* juin 2015;42(3):133-40.
22. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* nov 1983;33(11):1444-52.
23. Learmonth YC, Motl RW, Sandroff BM, Pula JH, Cadavid D. Validation of patient determined disease steps (PDDS) scale scores in persons with multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 25 avr 2013;13:37.
24. Demir S. Multiple Sclerosis Functional Composite. *Noro Psikiyatrs Ars.* 2018;55(Suppl 1):S66-8.
25. Kaufman M, Moyer D, Norton J. The significant change for the Timed 25-foot Walk in the multiple sclerosis functional composite. *Mult Scler.* août 2000;6(4):286-90.
26. Feys P, Lamers I, Francis G, Benedict R, Phillips G, LaRocca N, et al. The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* avr 2017;23(5):711-20.
27. Drake AS, Weinstock-Guttman B, Morrow SA, Hojnacki D, Munschauer FE, Benedict RHB. Psychometrics and normative data for the Multiple Sclerosis Functional Composite: replacing the PASAT with the Symbol Digit Modalities Test. *Mult Scler.* févr 2010;16(2):228-37.
28. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, Liguori M, Lepore V, Pellegrini F, et al. Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology.* 24 déc 2002;59(12):1922-8.
29. Guillemin F, Baumann C, Epstein J, Kerschen P, Garot T, Mathey G, et al. Older Age at Multiple Sclerosis Onset Is an Independent Factor of Poor Prognosis: A Population-Based Cohort Study. *Neuroepidemiology.* 2017;48(3-4):179-87.
30. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F, LORSEP Group. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *Eur J Neurol.* sept 2008;15(9):916-21.

31. Spelman T, Meyniel C, Rojas JI, Lugaresi A, Izquierdo G, Grand'Maison F, et al. Quantifying risk of early relapse in patients with first demyelinating events: Prediction in clinical practice. *Mult Scler.* sept 2017;23(10):1346-57.
32. Damasceno A, Von Glehn F, Brandão CO, Damasceno BP, Cendes F. Prognostic indicators for long-term disability in multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci.* 15 janv 2013;324(1-2):29-33.
33. Kalincik T, Vivek V, Jokubaitis V, Lechner-Scott J, Trojano M, Izquierdo G, et al. Sex as a determinant of relapse incidence and progressive course of multiple sclerosis. *Brain.* 1 déc 2013;136(12):3609-17.
34. Saeedi J, Rieckmann P, Yee I, Tremlett H, UBC MS clinic neurologists. Characteristics of multiple sclerosis in aboriginals living in British Columbia, Canada. *Mult Scler.* sept 2012;18(9):1239-43.
35. Sidhom Y, Maillart E, Tezenas du Montcel S, Kacem I, Lubetzki C, Gouider R, et al. Fast multiple sclerosis progression in North Africans: Both genetics and environment matter. *Neurology.* 28 mars 2017;88(13):1218-25.
36. Manouchehrinia A, Hedström AK, Alfredsson L, Olsson T, Hillert J, Ramanujam R. Association of Pre-Disease Body Mass Index With Multiple Sclerosis Prognosis. *Front Neurol.* 11 mai 2018;9:232.
37. McKay KA, Tremlett H, Fisk JD, Zhang T, Patten SB, Kastrukoff L, et al. Psychiatric comorbidity is associated with disability progression in multiple sclerosis. *Neurology.* 10 avr 2018;90(15):e1316-23.
38. Tettey P, Siejka D, Simpson S, Taylor B, Blizzard L, Ponsonby AL, et al. Frequency of Comorbidities and Their Association with Clinical Disability and Relapse in Multiple Sclerosis. *Neuroepidemiology.* 2016;46(2):106-13.
39. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, Cobb K, Fontoura P, Gould MK, et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol.* déc 2006;63(12):1686-91.
40. Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* juin 2003;9(3):260-74.
41. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain.* avr 2003;126(Pt 4):770-82.
42. Amato MP, Ponziani G, Bartolozzi ML, Siracusa G. A prospective study on the natural history of multiple sclerosis: clues to the conduct and interpretation of clinical trials. *J Neurol Sci.* 15 oct 1999;168(2):96-106.
43. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain.* mars 2008;131(Pt 3):808-17.
44. Fisniku LK, Chard DT, Jackson JS, Anderson VM, Altmann DR, Miszkiel KA, et al. Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* sept 2008;64(3):247-54.
45. Eshaghi A, Prados F, Brownlee WJ, Altmann DR, Tur C, Cardoso MJ, et al. Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* févr 2018;83(2):210-22.

46. Birkeldh U, Manouchehrinia A, Hietala MA, Hillert J, Olsson T, Piehl F, et al. Retinal nerve fiber layer thickness associates with cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. nov 2019;36:101414.
47. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 24 avr 2018;90(17):777-88.
48. Scolding N, Barnes D, Cader S, Chataway J, Chaudhuri A, Coles A, et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol*. août 2015;15(4):273-9.
49. Marques VD, Passos GRD, Mendes MF, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Comini-Frota ER, et al. Brazilian Consensus for the Treatment of Multiple Sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. août 2018;76(8):539-54.
50. AVONEX 30 µg/0,5 ml sol inj en stylo prérempli [Internet]. VIDAL. [cité 27 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/avonex-30-g-0-5-ml-sol-inj-en-stylo-prerempli-107801.html>
51. BETAFERON 250 µg/ml pdre/solv p sol inj en seringue préremplie [Internet]. VIDAL. [cité 27 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/betaferon-250-g-ml-pdre-solv-p-sol-inj-en-seringue-preremplie-76142.html>
52. REBIF 44 µg sol inj en seringue préremplie [Internet]. VIDAL. [cité 27 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/rebif-44-g-sol-inj-en-seringue-preremplie-14217.html>
53. PLEGRIDY 125 µg sol inj en stylo prérempli [Internet]. VIDAL. [cité 27 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/plegridy-125-g-sol-inj-en-stylo-prerempli-146086.html>
54. Dhib-Jalbut S, Marks S. Interferon-beta mechanisms of action in multiple sclerosis. *Neurology*. 5 janv 2010;74 Suppl 1:S17-24.
55. Group TIMSS. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1 avr 1993;43(4):655-655.
56. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*. mars 1996;39(3):285-94.
57. Ebers GC. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *The Lancet*. 7 nov 1998;352(9139):1498-504.
58. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, et al. Pegylated interferon β-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol*. juill 2014;13(7):657-65.
59. COPAXONE 40 mg/ml sol inj en seringue préremplie [Internet]. VIDAL. [cité 27 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/copaxone-40-mg-ml-sol-inj-en-seringue-preremplie-165521.html>

60. Racke MK, Lovett-Racke AE, Karandikar NJ. The mechanism of action of glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis. *Neurology*. 5 janv 2010;74 Suppl 1:S25-30.
61. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. juill 1995;45(7):1268-76.
62. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol*. mars 2001;49(3):290-7.
63. Boster AL, Ford CC, Neudorfer O, Gilgun-Sherki Y. Glatiramer acetate: long-term safety and efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. juin 2015;15(6):575-86.
64. AUBAGIO 14 mg cp pellic [Internet]. VIDAL. [cité 27 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/aubagio-14-mg-cp-pellic-133438.html>
65. Bar-Or A, Pachner A, Menguy-Vacheron F, Kaplan J, Wiendl H. Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs*. avr 2014;74(6):659-74.
66. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 6 oct 2011;365(14):1293-303.
67. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. mars 2014;13(3):247-56.
68. Pourcher V. What are the infectious risks with disease-modifying drugs for multiple sclerosis and how to reduce them? A review of literature. *Revue Neurologique*. mai 2020;176(4):235-43.
69. TECFIDERA 240 mg gél gastrorésis [Internet]. VIDAL. [cité 27 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/tecfidera-240-mg-gel-gastroresis-139405.html>
70. Yadav SK, Soin D, Ito K, Dhib-Jalbut S. Insight into the mechanism of action of dimethyl fumarate in multiple sclerosis. *J Mol Med (Berl)*. avr 2019;97(4):463-72.
71. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 20 sept 2012;367(12):1098-107.
72. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 20 sept 2012;367(12):1087-97.
73. Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Fox RJ, Kappos L, Mokliatchouk O, et al. Long-term safety and efficacy of dimethyl fumarate for up to 13 years in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Final ENDORSE study results. *Mult Scler*. avr 2022;28(5):801-16.
74. Jordan AL, Yang J, Fisher CJ, Racke MK, Mao-Draayer Y. Progressive multifocal leukoencephalopathy in dimethyl fumarate-treated multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. janv 2022;28(1):7-15.

75. VUMERITY 231 mg gél gastrorésis - VIDAL [Internet]. [cité 27 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/vumerity-231-mg-gel-gastroresis-232135.html>
76. Naismith RT, Wundes A, Ziemssen T, Jasinska E, Freedman MS, Lembo AJ, et al. Diroximel Fumarate Demonstrates an Improved Gastrointestinal Tolerability Profile Compared with Dimethyl Fumarate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results from the Randomized, Double-Blind, Phase III EVOLVE-MS-2 Study. *CNS Drugs*. févr 2020;34(2):185-96.
77. TYSABRI 300 mg sol diluer p perf [Internet]. VIDAL. [cité 27 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/tysabri-300-mg-sol-diluer-p-perf-76090.html>
78. Khoy K, Mariotte D, Defer G, Petit G, Toutirais O, Le Mauff B. Natalizumab in Multiple Sclerosis Treatment: From Biological Effects to Immune Monitoring. *Front Immunol*. 2020;11:549842.
79. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2 mars 2006;354(9):899-910.
80. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2 mars 2006;354(9):911-23.
81. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol*. mars 2009;8(3):254-60.
82. Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, Galetta SL, Havrdova E, Hutchinson M, et al. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology*. 2 oct 2007;69(14):1391-403.
83. Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, Davis L, Koralnik IJ, Sejvar JJ, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology*. 9 avr 2013;80(15):1430-8.
84. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 17 mai 2012;366(20):1870-80.
85. Vukusic S, Rollot F, Casey R, Pique J, Marignier R, Mathey G, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Incidence and Risk Stratification Among Natalizumab Users in France. *JAMA Neurol*. 1 janv 2020;77(1):94-102.
86. GILENYA 0,5 mg gél [Internet]. VIDAL. [cité 27 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gilenya-0-5-mg-gel-106377.html>
87. Chun J, Hartung HP. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. avr 2010;33(2):91-101.
88. 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. *N Engl J Med*. 4 févr 2010;362(5):387-401.

89. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* juin 2014;13(6):545-56.
90. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 4 févr 2010;362(5):402-15.
91. Sriwastava S, Kataria S, Srivastava S, Kazemlou S, Gao S, Wen S, et al. Disease-modifying therapies and progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neuroimmunol.* 15 nov 2021;360:577721.
92. Chong I, Wang KY, Lincoln CM. Cryptococcal meningitis in a multiple sclerosis patient treated with Fingolimod: a case report and review of imaging findings. *Clin Imaging.* avr 2019;54:53-6.
93. Darazam IA, Rabiei MM, Moradi O, Gharehbagh FJ, Roozbeh M, Nourinia R, et al. A case of Fingolimod-associated Cryptococcal Meningitis. *Curr HIV Res.* 29 juin 2022;
94. Mhanna E, Nouchi A, Louapre C, De Paz R, Heinzlef O, Bodini B, et al. Human papillomavirus lesions in 16 MS patients treated with fingolimod: Outcomes and vaccination. *Mult Scler.* oct 2021;27(11):1794-8.
95. Benedetti MD, Marangi A, Bozzetti S, Gobbin F, Turatti M, Pea M, et al. HPV-related papillary squamous cell carcinoma of the tonsil during treatment with fingolimod. *Mult Scler Relat Disord.* juill 2018;23:24-6.
96. Kappos L, O'Connor P, Radue EW, Polman C, Hohlfeld R, Selmaj K, et al. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology.* 14 avr 2015;84(15):1582-91.
97. O'Higgins L, Gaughan M, McGuigan C, Lally A. Skin care advice to patients with multiple sclerosis on Fingolimod treatment at increased risk of skin malignancy-room for improvement? *Ir J Med Sci.* août 2022;191(4):1683-5.
98. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, Freedman MS, Havrdová EK, Hennessy B, et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 1 mai 2021;78(5):558-67.
99. PONVORY 20 mg cp pellic [Internet]. VIDAL. [cité 27 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/ponvory-20-mg-cp-pellic-226751.html>
100. RIXATHON 500 mg sol diluer p perf [Internet]. VIDAL. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/rixathon-500-mg-sol-diluer-p-perf-182369.html>
101. Ineichen BV, Moridi T, Granberg T, Piehl F. Rituximab treatment for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 1 févr 2020;26(2):137-52.
102. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 14 févr 2008;358(7):676-88.
103. Spelman T, Frisell T, Piehl F, Hillert J. Comparative effectiveness of rituximab relative to IFN- β or glatiramer acetate in relapsing-remitting MS from the Swedish MS registry. *Mult Scler.* juill 2018;24(8):1087-95.

104. de Flon P, Gunnarsson M, Laurell K, Söderström L, Birgander R, Lindqvist T, et al. Reduced inflammation in relapsing-remitting multiple sclerosis after therapy switch to rituximab. *Neurology*. 12 juill 2016;87(2):141-7.
105. Durozard P, Maarouf A, Boutiere C, Ruet A, Brochet B, Vukusic S, et al. Efficacy of rituximab in refractory RRMS. *Mult Scler*. 1 mai 2019;25(6):828-36.
106. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. oct 2009;66(4):460-71.
107. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, Cacoub P, Cantagrel A, Combe B, et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum*. sept 2010;62(9):2625-32.
108. Bohra C, Sokol L, Dalia S. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy and Monoclonal Antibodies: A Review. *Cancer Control*. 1 nov 2017;24(4):1073274817729901.
109. OCREVUS - VIDAL [Internet]. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/ocrevus-85799.html>
110. Ocrevus_Col_30-05-2018.pdf [Internet]. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: https://www.roche.fr/content/dam/rochexx/roche-fr/roche_france/fr_FR/doc/Produits/Ocrevus/Ocrevus_Col_30-05-2018.pdf
111. OCREVUS_Col_11-07-2018.pdf [Internet]. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: https://www.roche.fr/content/dam/rochexx/roche-fr/roche_france/fr_FR/doc/Produits/Ocrevus/OCREVUS_Col_11-07-2018.pdf
112. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 19 janv 2017;376(3):221-34.
113. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 19 janv 2017;376(3):209-20.
114. KESIMPTA 20 mg sol inj en stylo prérempli [Internet]. VIDAL. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/kesimpta-20-mg-sol-inj-en-stylo-prerempli-224456.html>
115. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 6 août 2020;383(6):546-57.
116. Vermersch P. Nouvelles approches thérapeutiques de l'inflammation et de la progression dans la sclérose en plaques (évaluations cliniques et IRM). *Pratique Neurologique - FMC*. 1 avr 2019;10(2):126-30.
117. Lünemann JD, Ruck T, Muraro PA, Bar-Or A, Wiendl H. Immune reconstitution therapies: concepts for durable remission in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. janv 2020;16(1):56-62.
118. Ge F, Lin H, Li Z, Chang T. Efficacy and safety of autologous hematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. mars 2019;40(3):479-87.

119. Burt RK, Balabanov R, Han X, Sharrack B, Morgan A, Quigley K, et al. Association of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation with neurological disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA*. 20 janv 2015;313(3):275-84.
120. CT-16922_ELSEP_PICrééval_avis3_CT16922.pdf [Internet]. [cité 3 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16922_ELSEP_PICr%C3%A9%C3%A9val_avis3_CT16922.pdf
121. Fox EJ. Mechanism of action of mitoxantrone. *Neurology*. 28 déc 2004;63(12 Suppl 6):S15-18.
122. Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, D'Andrea F, Bastianello S, Trojano M, et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol*. mars 1997;244(3):153-9.
123. Martinelli V, Cocco E, Capra R, Salemi G, Gallo P, Capobianco M, et al. Acute myeloid leukemia in Italian patients with multiple sclerosis treated with mitoxantrone. *Neurology*. 22 nov 2011;77(21):1887-95.
124. Rivera VM, Jeffery DR, Weinstock-Guttman B, Bock D, Dangond F. Results from the 5-year, phase IV RENEW (Registry to Evaluate Novantrone Effects in Worsening Multiple Sclerosis) study. *BMC Neurol*. 11 juill 2013;13:80.
125. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 24 nov 2012;380(9856):1819-28.
126. Syed YY. Alemtuzumab: A Review in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *Drugs*. janv 2021;81(1):157-68.
127. MAVENCLAD 10 mg cp [Internet]. VIDAL. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/mavenclad-10-mg-cp-183881.html>
128. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 4 févr 2010;362(5):416-26.
129. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler*. oct 2018;24(12):1594-604.
130. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. févr 2018;24(2):96-120.
131. Saccà F, Lanzillo R, Signori A, Maniscalco GT, Signoriello E, Lo Fermo S, et al. Determinants of therapy switch in multiple sclerosis treatment-naïve patients: A real-life study. *Mult Scler*. 1 août 2019;25(9):1263-72.
132. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord*. juill 2015;4(4):329-33.

133. Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, Cree BA, Radue EW, Sprenger T, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of « no evidence of disease activity » (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* sept 2016;22(10):1297-305.
134. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol.* févr 2015;72(2):152-8.
135. De Stefano N, Stromillo ML, Giorgio A, Battaglini M, Bartolozzi ML, Amato MP, et al. Long-term assessment of no evidence of disease activity in relapsing-remitting MS. *Neurology.* 10 nov 2015;85(19):1722-3.
136. Prosperini L, Mancinelli C, Haggiag S, Cordioli C, De Giglio L, De Rossi N, et al. Minimal evidence of disease activity (MEDA) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* mars 2020;91(3):271-7.
137. Kavaliunas A, Manouchehrinia A, Stawiarz L, Ramanujam R, Agholme J, Hedström AK, et al. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. *Mult Scler.* août 2017;23(9):1233-40.
138. Chalmer TA, Baggesen LM, Nørgaard M, Koch-Henriksen N, Magyari M, Sorensen PS, et al. Early versus later treatment start in multiple sclerosis: a register-based cohort study. *Eur J Neurol.* oct 2018;25(10):1262-e110.
139. He A, Merkel B, Brown JWL, Zhovits Ryerson L, Kister I, Malpas CB, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol.* avr 2020;19(4):307-16.
140. Brown JWL, Coles A, Horakova D, Havrdova E, Izquierdo G, Prat A, et al. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA.* 15 janv 2019;321(2):175-87.
141. Harding K, Williams O, Willis M, Hrastelj J, Rimmer A, Joseph F, et al. Clinical Outcomes of Escalation vs Early Intensive Disease-Modifying Therapy in Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 1 mai 2019;76(5):536-41.
142. Bigaut K, Cohen M, Durand-Dubief F, Maillart E, Planque E, Zephir H, et al. How to switch disease-modifying treatments in multiple sclerosis: Guidelines from the French Multiple Sclerosis Society (SFSEP). *Mult Scler Relat Disord.* août 2021;53:103076.
143. Bigaut K. Relais thérapeutiques dans la sclérose en plaques : pourquoi et comment ? [Internet]. *Neurologies.* 2022 [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: <https://neurologies.fr/relais-therapeutiques-dans-la-sclerose-en-plaques-pourquoi-et-comment/>
144. Sormani MP, De Stefano N. Defining and scoring response to IFN- β in multiple sclerosis | *Nature Reviews Neurology.* sept 2013;9(9):504-12.
145. Sormani MP, Gasperini C, Romeo M, Rio J, Calabrese M, Cocco E, et al. Assessing response to interferon- β in a multicenter dataset of patients with MS. *Neurology.* 12 juill 2016;87(2):134-40.
146. Sormani MP, Rio J, Tintorè M, Signori A, Li D, Cornelisse P, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler.* avr 2013;19(5):605-12.

147. Tutuncu M, Altintas A, Dogan BV, Uygunoglu U, Kale Icen N, Deniz Elmalı A, et al. The use of Modified Rio score for determining treatment failure in patients with multiple sclerosis: retrospective descriptive case series study. *Acta Neurol Belg.* déc 2021;121(6):1693-8.
148. Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, Giacomini PS, Giuliani F, Levin MC, et al. Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. *Can J Neurol Sci.* juill 2020;47(4):437-55.
149. Klotz L, Havla J, Schwab N, Hohlfeld R, Barnett M, Reddel S, et al. Risks and risk management in modern multiple sclerosis immunotherapeutic treatment. *Ther Adv Neurol Disord.* 1 avr 2019;12:1756286419836571.
150. Papeix C, Vukusic S, Casey R, Debard N, Stankoff B, Mrejen S, et al. Risk of relapse after natalizumab withdrawal: Results from the French TYSEDMUS cohort. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation* [Internet]. 1 déc 2016 [cité 24 juin 2021];3(6). Disponible sur: <https://nn.neurology.org/content/3/6/e297>
151. Malpas CB, Roos I, Sharmin S, Buzzard K, Skibina O, Butzkueven H, et al. Multiple Sclerosis Relapses Following Cessation of Fingolimod. *Clin Drug Investig.* avr 2022;42(4):355-64.
152. Giacomini PS. Rebound disease in multiple sclerosis. *Mult Scler.* juill 2018;24(8):1137-8.
153. Leurs CE, van Kempen ZL, Dekker I, Balk LJ, Wattjes MP, Rispens T, et al. Switching natalizumab to fingolimod within 6 weeks reduces recurrence of disease activity in MS patients. *Mult Scler.* oct 2018;24(11):1453-60.
154. Havla J, Tackenberg B, Hellwig K, Meinl I, Krumbholz M, Seitz F, et al. Fingolimod reduces recurrence of disease activity after natalizumab withdrawal in multiple sclerosis. *J Neurol.* mai 2013;260(5):1382-7.
155. Kappos L, Radue EW, Comi G, Montalban X, Butzkueven H, Wiendl H, et al. Switching from natalizumab to fingolimod: A randomized, placebo-controlled study in RRMS. *Neurology.* 7 juill 2015;85(1):29-39.
156. Guger M, Enzinger C, Leutmezer F, Kraus J, Kalcher S, Kvas E, et al. Switching from natalizumab to fingolimod treatment in multiple sclerosis: real life data from the Austrian MS Treatment Registry. *J Neurol.* nov 2019;266(11):2672-7.
157. Bigaut K, Kremer L, Fabacher T, Ahle G, Goudot M, Fleury M, et al. Ocrelizumab versus fingolimod after natalizumab cessation in multiple sclerosis: an observational study. *J Neurol.* 4 janv 2022;
158. Signoriello E, Lus G, Bonavita S, Lanzillo R, Saccà F, Landi D, et al. Switch from sequestering to anti-CD20 depleting treatment: disease activity outcomes during wash-out and in the first 6 months of ocrelizumab therapy. *Mult Scler.* 15 avr 2021;13524585211005656.
159. Rowles WM, Hsu WY, McPolin K, Li A, Merrill S, Guo CY, et al. Transitioning From S1P Receptor Modulators to B Cell-Depleting Therapies in Multiple Sclerosis: Clinical, Radiographic, and Laboratory Data. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* juill 2022;9(4):e1183.
160. Boudot de la Motte M, Louapre C, Papeix C, Depaz R, Assouad R, Roux T, et al. Challenges of switching towards anti-CD20 monoclonal antibodies in RR-MS: A monocentric study. *Mult Scler Relat Disord.* 28 avr 2021;52:102981.

161. Cohen M, Maillart E, Tourbah A, De Sèze J, Vukusic S, Brassat D, et al. Switching from natalizumab to fingolimod in multiple sclerosis: a French prospective study. *JAMA Neurol.* avr 2014;71(4):436-41.
162. Samjoo IA, Worthington E, Drudge C, Zhao M, Cameron C, Häring DA, et al. Efficacy classification of modern therapies in multiple sclerosis. *J Comp Eff Res.* avr 2021;10(6):495-507.
163. Cohan SL, Moses H, Calkwood J, Tornatore C, LaGanke C, Smoot KE, et al. Clinical outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who switch from natalizumab to delayed-release dimethyl fumarate: A multicenter retrospective observational study (STRATEGY). *Mult Scler Relat Disord.* mai 2018;22:27-34.
164. Hatcher SE, Waubant E, Nourbakhsh B, Crabtree-Hartman E, Graves JS. Rebound Syndrome in Patients With Multiple Sclerosis After Cessation of Fingolimod Treatment. *JAMA Neurol.* 1 juill 2016;73(7):790-4.
165. Magyari M, Koch-Henriksen N. Quantitative effect of sex on disease activity and disability accumulation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* juill 2022;93(7):716-22.
166. Salter A, Kowalec K, Fitzgerald KC, Cutter G, Marrie RA. Comorbidity is associated with disease activity in MS: Findings from the CombiRx trial. *Neurology.* 4 août 2020;95(5):e446-56.
167. Kowalec K, McKay KA, Patten SB, Fisk JD, Evans C, Tremlett H, et al. Comorbidity increases the risk of relapse in multiple sclerosis: A prospective study. *Neurology.* 12 déc 2017;89(24):2455-61.
168. Lebrun C, Vukusic S. Immunization and multiple sclerosis: Recommendations from the French multiple sclerosis society. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 1 juin 2019;31:173-88.
169. Goodman AD, Rossman H, Bar-Or A, Miller A, Miller DH, Schmierer K, et al. GLANCE: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 3 mars 2009;72(9):806-12.

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine

maïeutique et sciences de la santé

Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

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

Nom : RESCHWEIN Prénom : Cécile

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 : 

À Strasbourg, le 30/08/2022

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

RÉSUMÉ :

Introduction - La période des relais thérapeutiques dans la sclérose en plaques est à risque de poussées et d'effets indésirables, mais est encore trop peu étudiée. L'objectif de l'étude était d'analyser la survenue de poussées et d'effets indésirables durant cette période.

Méthodes - Nous avons analysé de façon rétrospective les relais thérapeutiques vers un traitement de haute efficacité, réalisés entre 2007 et 2021, chez des patients âgés de plus de 18 ans, atteints de sclérose en plaques de forme récurrente-rémittente, suivis au CHU de Strasbourg. La survenue d'une poussée ou d'un effet indésirable était recueillie pour la période de *washout* et les 6 mois après le relais.

Résultats - 448 relais thérapeutiques issus de dossiers de 340 patients ont été analysés, dont 207 vers le fingolimod (FTY), 164 vers le natalizumab (NTZ) et 77 vers les anticorps monoclonaux anti-CD20 (rituximab, et ocrelizumab). Les patients avec au moins une poussée durant le *washout* avaient significativement une durée de traitement antérieur plus courte, une durée de *washout* plus longue et plus souvent des prises de contraste sur l'IRM cérébrale avant le relais. Aucun effet indésirable n'a été constaté durant cette période. Les facteurs de risque significatifs de poussée(s) après le relais étaient en analyse multivariée : la survenue de poussée(s) durant l'année précédant le relais ou durant la période de *washout*, le sexe féminin, le nombre de traitements avant le relais thérapeutique. Il existait une tendance à une augmentation de la survenue de poussée(s) après le relais pour les relais FTY vers anti-CD20 et NTZ vers le FTY. Les types de relais ne semblaient pas influencer la survenue d'effets indésirables après les relais. Durant les 6 mois suivant le relais, les effets indésirables étaient rares. La durée de *washout* n'était pas clairement corrélée à la survenue d'un effet indésirable.

Conclusion - La période de relais thérapeutique reste une période à risque de poussées, mais peu à risque d'effets indésirables. Raccourcir la période de *washout* pourrait minimiser ce risque de poussées sans pour autant augmenter celui des effets indésirables.

Rubrique de classement : Médecine, Neurologie

Mots-clés : Sclérose en plaques, Relais thérapeutique, Étude rétrospective

Président : Madame le Professeur Christine TRANCHANT**Assesseurs** : Monsieur le Docteur Laurent KREMER

Monsieur le Professeur Jérôme DE SEZE

Madame le Docteur Mathilde GOUDOT

Adresse de l'auteur : 57, rue des Grandes Arcades, 67000 Strasbourg, France