

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

Année : 2023

N° : 109

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

PAR

DIDIERJEAN Judicaëlle Ann

Née le 07 octobre 1996 à Colmar

**ÉVOLUTION DES PRESCRIPTIONS DES TRAITEMENTS DE FOND DE LA
SCLÉROSE EN PLAQUES RÉMITTENTE-RÉCURRENTE EN ALSACE : UNE ÉTUDE
OBSERVATIONNELLE EN VIE RÉELLE**

Président de thèse : Madame le professeur Christine TRANCHANT

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur en Médecine Kévin BIGAUT

MDM et Prénoms	CS ^A	Services Hospitaliers existants / Localisation	Section du Conseil National des Universités
BOURIN Emile	MSD CS	+ Pôle Thé et Cas - CS3 - Service de Neurologie - hôpital de l'ancien hôpital civil	03.01 Neurologie
Mme BENOIST Carole	MSD MS	+ Pôle des Maladies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de chirurgie générale et digestive / H	03.02 Chirurgie générale
M. AUBERT-ROCHER Catherine	MSD CS	+ Pôle de l'appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	03.04 Ophtal., chirurgie plastique, reconstructive et esthétique
Mme CAILLARD-CHIMAN Sophie	MSD MS	+ Pôle de spécialités médicales-dermatologie / MSB - Service de dermatologie-dermo et transplantation / MS	03.05 Dermatologie
DASTÈRE Jeanne	MSD MS	+ Pôle Urgences - Inséminations médicales / Centre antitumoral - Service de Biologie et Maladies / hôpital de Hautepierre	03.07 Médecine
DHARDE Jean	MSD CS	+ Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de chirurgie vasculaire et de transplantation / H&C - H&C	03.08 Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire Ophtal., chirurgie vasculaire
DHARDE Jean-Clément	MSM MS	+ Pôle de l'appareil locomoteur - Service de chirurgie du membre / chirurgie / H&C	03.09 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme D'AMICO Anne	MSD MS	+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / MS	03.03 Physiologie (section chirurgie)
Mme D'AMICO Anne	MSM MS	+ Pôle Thé et Cas - CS3 - Serv. d'Uro-Andro-urologie et de chirurgie uro-fodale / H&C	03.01 Uro-théo-urologie
Mme D'AMICO Aline Marie	MSD CS	+ Pôle de Biologie - Service de Biologie / hôpital de Hautepierre	03.02 Anatomie et physiologie pathologiques (section biologie)
ELMAYRI Hédi	MSD CS	+ Pôle de l'appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-traumatologie du membre supérieur / HP	03.08 Anatomie (section rhinologie, orthopédie-traumatologique)
ELMAYRI Hédi	MSD MS	+ Pôle d'anesthésie / Anesthésie-chirurgie / H&C-H&C - Service d'anesthésiologie-Intensivité / H&C-H&C (A&C)	03.01 Anesthésiologie-Intensivité; médecine d'urgence (section anesthésiologie-Intensivité-urgence)
ELMAYRI Nicolas	MSD MS	+ Pôle Thé et Cas - CS3 - Centre d'Immunologie Clinique / H&C et HP	03.03 Immunologie
ELMAYRI Robert	MSD CS	+ Pôle d'urologie, néphrologie et uro-néurologie - Service de Néphrologie / Hôpital Civil	03.05 Urologie-néphrologie
de BAYLE DIXIEUR Jean	MSD CS	+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Hôpital - Hôpital Civil	03.02 Pneumologie
de BAYLE Jeanne	MSD CS	+ Pôle Thé et Cas - CS3 - Centre d'Immunologie Clinique (IC) - MS / Hôpital de Hautepierre	03.03 Immunologie
DEBAY Christophe	MSB CS	+ Pôle Thé et Cas - CS3 - Serv. d'Uro-Andro-urologie et de chirurgie uro-fodale / H&C	03.01 Uro-théo-urologie
DEBOUT Philippe	MSD MS	+ Pôle de gynécologie-obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	03.03 Gynécologie-obstétrique; gynécologie médicale; autres gynécologie-obstétrique
Mme DELEPALLEYRE Anne	MSD CS	+ Pôle de Biologie - Service de Biologie Médicale / Hôpital de Hautepierre	03.04 Biologie (section biologie)
DELEPALLEYRE Anne	MSM MS	+ Pôle de l'appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-traumatologie du membre inférieur / HP	03.09 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme DELEPALLEYRE Anne	MSB MS	+ Pôle Maladies chroniques de l'intestin - Service de Maladies et Hôpital de Hautepierre	03.06 Maladies
Mme DELEPALLEYRE Anne	MSM CS	+ Pôle de l'appareil locomoteur - Service de chirurgie de la main - H&C / H&C / Hôpital de Hautepierre	03.09 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme DELEPALLEYRE Anne	MSD CS	+ Pôle de Biologie - Laboratoire Institut de Biologie et de Médecine et Santé	03.03 Anesthésiologie-Intensivité; médecine d'urgence (section anesthésiologie-Intensivité-urgence)
FAYOT Françoise	MSM MS	+ Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et de transplantation / H&C	03.02 Chirurgie générale
FAYOT Hervé-Emmanuel	MSD MS	+ Pôle de pathologie thoracique - Service de chirurgie thoracique / Hôpital Hôpital Civil	03.04 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FEDURSKI Jean-Christophe	MSD MS	+ Pôle Cardio-athlétisme - Service de Médecine Sportive / H&C	03.06 Médecine; Transfusion Ophtal., néphrologie
GAILLET Daniel	MSB MS	+ Pôle - Unité / Imagerie - Hôpital de Hautepierre - Hôpital Civil	03.02 Radiologie et médecine nucléaire
GARDIEN Jean	MSD CS	+ Pôle d'urologie - Service d'Imagerie à Interventionnelle / Hôpital Hôpital Civil	03.02 Radiologie et médecine nucléaire (section Hôpital)
GARDIEN Jean	MSB MS	+ Pôle d'urologie - Service d'Imagerie à Interventionnelle / Hôpital Hôpital Civil	03.02 Radiologie et médecine nucléaire (section Hôpital)
GAUCER Daniel	MSD MS	+ Pôle de Spécialités Médicales - Coloproctologie / MSB - Service de Pathologie / Hôpital Hôpital Civil	03.02 Coloproctologie
GENY Bernard	MSD CS	+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / H&C	03.07 Physiologie (section chirurgie)
GERGÉ Yannick	MSD MS	+ Pôle d'activité médicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation / H&C - H&C	03.08 Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire et Ophtal., chirurgie vasculaire
GISSARD Philippe	MSD CS	+ Pôle médecine chirurgicale Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	03.03 Chirurgie pédiatrie
GOUDIER Daniel	MSD CS	+ Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Néphrologie, Endocrinologie, Maladies Infectieuses - Service de Médecine Interne et de Médecine / H&C	03.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GOUZALÉZ Jeanne	MSD CS	+ Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et médecine du travail / H&C	03.02 Médecine professionnelle

MDN et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Source(s) du Conseil National des Universités
M/ FERRELL Jacques-Henri	RNF CS	- Pôle de Médecine Interne, Immunologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MERCED) Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Immunologie
M/MEUCHE Thierry	RNF CS	- Pôle de spécialités médicales - ophtalmologie / SMO Service de Hépatologie, Bilan et Transplantation / HEC	52.03 Ophtalmologie
M/MEYER Yves	RNF RES	- Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / HEC	43.01 Ophtal. Maladies Infectieuses
M/ MICHONNEAU	RNF RES	- Pôle Urgences - Maladies Médicales / Centre d'urologie Service de Néphrologie Médicale / Hôpital Hôtel Dieu	48.04 Néphrologie (incluant Dialyse)
M/ MULLER David	RNF RES	- Pôle Tête et Cou - OTE Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	43.01 Neurologie
M/ MURIEL Annie	RNF RES	- Pôle d'Imagerie Service de Radiologie Médicale et Imagerie Médicale / CHU	43.02 Biophysique et Médecine Nucléaire
M/ MONTAUDO Marie-Hélène	RNF CS	- Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.06 Médecine Physique et Réadaptation
M/ MULLER David	RNF CS	- Pôle de Biologie Institut Galien (Service de Biochimie) / Pitié Salpêtrière et Faculté	43.02 Chimie, Bactériologie, Virologie, Parasitologie
M/ M. JEAN-LOUIS Fabrice	RNF CS	- Pôle de Médecine Interne, Immunologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MERCED) Service d'Endocrinologie, Diabète et Nutrition / HEC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M/ M. JACQUES Lucienne	RNF RES	- Pôle d'activités médicales - oncologie Centre-vestibulaire Service de Cardiologie / Hôpital Hôtel Dieu	51.07 Cardiologie
M/ MATHIASO Gilles	RNF CS	- Pôle de Gynécologie Service de Médecine Interne - Gynécologie / Hôpital de la Rotonde Service Obstétrique - Gynécologie / Hôpital de la Rotonde	53.02 Gynécologie et Obstétrique (incluant Fœtus)
M/ M. FOLLET Lucienne	RNF RES	- Pôle de Médecine Interne, Immunologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MERCED) Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Adiposité / Méd. B / HEC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M/ M. JONAS	RNF RES	- Pôle de Pathologie Infectieuse Service de Pneumologie / Hôpital Hôtel Dieu	51.01 Pneumologie
M/ M. M. LUD	RNF RES	- Pôle d'activités médicales - chirurgie Cardio-vasculaire Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Hôpital Hôtel Dieu	51.03 Chirurgie Cardiovasculaire et Cardio-Médecine
M/ M. KARIMIAN Anne-Cécile	RNF CS	- Pôle de spécialités médicales - ophtalmologie / SMO Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique / HEC	47.03 Immunologie (incluant Clinique)
M/ M. GUYON	RNF CS	- Pôle d'Imagerie Service d'Imagerie - Neurologie, Otolaryngologie - Radiologie / HEC	43.01 Radiologie et Imagerie Médicale (incluant Clinique)
M/ M. M. P.	RNF CS	- Pôle de Chirurgie de l'obésité Service de Néphrologie et Transplantation rénale / Méd. B / HEC	54.02 Néphrologie
M/ M. Jean-Emmanuel	RNF RES	- Pôle d'Onco-Hématologie Service d'Hématologie / CHU	47.01 Ophtal. Cardiologie (clinique)
M/ M. CALVRE Catherine	RNF CS	- Pôle de Psychiatrie, Soins Mentaux et Addictologie Service d'Addictologie / Hôpital Hôtel Dieu	43.03 Psychiatrie d'Adultes, Addictologie (incluant Addictologie)
M/ M. J. P.	RNF RES	- Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Otorhinolaryngologie et Otorhinologie Service de Chirurgie Cervico-faciale / Hôpital Hôtel Dieu	51.04 Otorhinologie
M/ M. V. M.	RNF CS	- Pôle médical-chimique de Pédiatrie Service de Pédiatrie / Hôpital de Hautepierre	54.05 Pédiatrie
M/ M. LEMAITRE	RNF RES	- Pôle d'activités médicales - chirurgie Cardio-vasculaire Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / HEC	51.04 Ophtal. Chirurgie vasculaire
M. M. H. J. P. M. C.	RNF RES	- Pôle d'Imagerie Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine Service de Neurologie, d'Imagerie (Inclusif) et Interventionnel	43.01 Anatomie
M/ M. G. J. M. M.	RNF CS	- Pôle de Biologie Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée - HEC / HEC Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire - complémen	62.08 Sciences Biologiques de l'Homme
M/ M. H. M.	RNF RES	- Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, chirurgie maxillo-faciale, Otorhinolaryngologie et Otorhinologie Service de Dermatologie / Hôpital Hôtel Dieu	50.03 Dermato-écologie
M/ M. A. G. M. P.	RNF RES	- Pôle de l'appareil locomoteur Service de chirurgie de la main - HEC / Hôpital de Hautepierre	50.01 Chirurgie orthopédique et traumatologique
M/ M. G. G.	RNF RES	- Pôle d'Onco-Hématologie Service d'Onco-hématologie / CHU	47.01 Cancérologie - Hématologie (incluant Cancérologie)
M/ M. M. M.	RNF RES	- Pôle de Biologie Département Génétique des Femelles et Enfants / SMO	54.03 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (incluant Biologie)
M/ M. P. M.	RNF RES	- Pôle de spécialités médicales - ophtalmologie / SMO Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique / HEC	47.03 Immunologie (incluant Clinique)
M/ M. M. M. C. M.	RNF RES	- Pôle de Pathologie thoracique Service de Pneumologie / Hôpital Hôtel Dieu	51.02 Pneumologie - Adiposité
M/ M. M. M. M. C. M.	RNF CS	- Pôle de Génétique Clinique Unité de Génétique / CHU	54.04 Génétique-clinique; génétique Médicale
M/ M. M. M. M.	RNF CS	- Pôle d'Onco-Hématologie Laboratoire d'Immunologie Clinique - Hôpital de Hautepierre Institut d'Hématologie / Service de Médecine	47.01 Hématologie, Transfusion (incluant Hématologie Biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAZZUCCELLI Jean-Philippe	MDP CS	- Pôle d'activité médicale cardiopulmonaire cardiovasculaire - Service de Cardiologie Cardio-vasculaire (Novel-Hôpital Civil)	33.01 Cardiologie (Cardiologie et Cardie vasculaire)
MORAVI Zsolt	MDP MCE	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale (ITH) (HCE)	42.01 Parasitologie et mycologie (pôle parasitologie)
WITTEI Paul-André	MDP CS	- Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / (GMD) (SWB) - Service de cardiologie-réanimation (Chirurgie) (HCE)	44.01 Option - Anesthésiologie-Réanimation, Réanimation
MORICI André	MDP MCE	- Institut de Dynamique / Faculté de Médecine - Pôle de pathologie thoracique - Service de Pneumologie et d'Explorations Fonctionnelles (HCE)	44.01 Pneumologie (option cardiologie)
MORIS Nicolas	MDP MCE	- Pôle de Santé publique et Santé au Travail - Laboratoire de Parasitologie / Hôpital Civil - Biocliniques et Informatique / Faculté de Médecine / Hôpital Civil	46.01 Parasitologie, anthropologie médicale et Technologies de communication (option biologie)
MORVAL Fernand	MDP CS	- Pôle Urgences - Médecines multiples / Centre ambulatoire - Service de réanimation médicale / Novel-Hôpital Civil	46.01 Médecine
MORANDI Laurent	MDP CS	- Pôle de Pharmacologie-Pharmacologie - Lab. de Neurobiologie et d'Immunologie Cardio-vasculaire - EA7291 Fac	46.01 Option - Pharmacologie fondamentale
MORIS Zsolt	MDP MCE	- Pôle d'activité médicale cardiopulmonaire cardiovasculaire - Service de Cardiologie / Novel-Hôpital Civil	33.01 Cardiologie
MOURMANS	MDP CS	- Pôle de soins médicaux - ophtalmologie (GMD) - Service de Neurologie - Epilepsie et Translocation / HCE	34.01 Ophtalmologie
MUTTER Roger	MDP MCE	- Pôle Hépatogastro-entérologie / Hôpital Civil - Service de Chirurgie digestive et hépatique / HCE	32.01 Chirurgie digestive
SAMET Jean-Jacques	MDP CS	- Pôle d'urgences - Service de Médecine Interne et Urgences Médicales / (GMD)	33.01 Cardiologie et médecine spécialisée
MOLACORGES	MDP MCE	- Pôle d'urgences - Service de radiodiagnostic / GMD	41.01 Oncologie ; radiodiagnostic (option Radiothérapie diagnostique)
MOLÉ Etienne	MDP MCE	- Pôle d'ophtalmologie réfraction chirurgicale (SWB) (SWB) - Service d'ophtalmologie et de Réfraction Chirurgicale - HCE	46.01 Ophtalmologie-réfraction
ORARA Michel	MDP MCE	- Pôle d'urgences - Service d'imagerie à l'imagerie médicale et aux radiations / HCE	43.01 Radiologie et imagerie médicale (option diagnostic)
ORLANDI Frédéric	MDP CS	- Pôle d'activité médicale - cardiologie Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Novel-Hôpital Civil	33.01 Cardiologie
Mme OLIVIER Anne	MDP MCE	- Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Novel-Hôpital Civil	33.01 Cardiologie (Cardiologie et Cardie vasculaire)
Mme PILLARD Catherine	MDP CS	- Pôle médecine chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie / Hôpital de Neoplatens	54.01 Pédiatrie
PERACCHI Henry	MDP MCE	- Pôle d'ophtalmologie - réfraction chirurgicale (SWB) (SWB) - Centre de formation et de recherche en radiologie des sciences de la santé / Faculté	46.01 Ophtalmologie ; Médecine d'urgence (option - Médecine d'urgence)
Mme POTTET Sylvie	MDP MCE	- Pôle Hépatogastro-entérologie / Hôpital Civil - Service de Chirurgie digestive et hépatique / Novel-Hôpital Civil	32.01 Chirurgie digestive
PERAUX Patrick	MDP CS	- Pôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de chirurgie digestive et hépatique / Novel-Hôpital Civil	32.01 Chirurgie digestive
PERE Henry	CS	- CANC - Département de médecine oncologique	47.01 Cancérologie ; infectiologie (option - Cancérologie Oncologie)
PEROT Jean	MDP MCE	- CANC - Département de médecine oncologique	47.01 Cancérologie ; Radiobiologie (option - Cancérologie Oncologie)
POTTECI Jean	MDP CS	- Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / GMD) (SWB) - Service d'Anesthésie et de Réanimations Chirurgicales / (HCE) (HCE)	44.01 Anesthésiologie-Réanimation, Médecine d'urgence (option diagnostic)
TRACIGNO Alain	MDP MCE	- Pôle de Médecine interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Gériatrie (HCE) (HCE) - Service de Médecine interne et Nutrition / Hôpital de Neoplatens	44.01 Nutrition
PERROT François	MDP CS	- Pôle (CS) et (SWB) - Service de Neurologie / Hôpital de Neoplatens	46.01 Neurologie
Mme JEAN-STEPHANE	MDP CS	- Pôle de Biologie - Service de Médecine Interne, Consultation d'Urgences médicales, pédiatriques et gériatriques / Faculté et HCE - Hôpital de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.01 Médecine légale et droit de la santé
MERINO Jean-Marie	MDP MCE	- Pôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'hépatogastro-entérologie et d'explorations fonctionnelles / HCE	32.01 Option - Gastro-entérologie
M HELLERON	MDP MCE	- Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / (HCE) (HCE)	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
REIB Jean	MDP CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HCE	32.01 Chirurgie générale
REYNA René	MDP MCE	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HCE	32.01 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-SHAWAN Sylvie	MDP MCE	- Pôle médecine-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie / Hôpital de Neoplatens	54.01 Pédiatrie
Mme ROY Catherine	MDP CS	- Pôle d'urgences - Service d'imagerie à l'imagerie médicale et aux radiations / HCE	43.01 Radiologie et imagerie médicale (option diagnostic)
SAMMEL Nicolas	MDP MCE	- Pôle de Gynécologie Obstétricale - Service de Gynécologie Obstétricale / HCE	54.01 Gynécologie-Obstétricale ; gynécologie médicale (option - Gynécologie-Radiologie)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SAUER Arnaud	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André	NRPô 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	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
Mme TRANCHANT Christine	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre	NRPô 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	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillessement
WEBER Jean-Christophe Pierre	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie	NRPô CS	• 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

A4 – PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépato-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.02 Gastro-Entérologie
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie

B1 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme AYME-DIETRICH Estelle		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
BENOTMANE Iliès		• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie- Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
Mme BIANCALANA Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOYER Pierre		• Pôle de Biologie - Institut de Bactériologie / Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme BRU Valérie		• 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		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHERRIER Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DANION François		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
DELHORME Jean-Baptiste		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey		• 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		• 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	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack		• 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		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
GIANNINI Margherita		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GIES Vincent		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
GUERIN Eric		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice		• 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		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice		• 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		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LECOINTRE Lise		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-obstétrique
LENORMAND Cédric		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LHERMITTE Benoît		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe		• 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		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER	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		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail / HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
POP Raoul		• Pôle d'Imagerie - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme PORTER Louise		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrick (cf. A2)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina		• 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		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
TALHA Samy		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
TELETIN Marius		• 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		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme VILLARD Odile		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 – PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Pr BONAH Christian P0166	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
--------------------------	---	---

B3 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Mme CHABRAN Elena	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
M. DILLESEGER Jean-Philippe	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mr KESSEL Nils	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
MIRALLES Célia	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Pre Ass. DUMAS Claire
Pr Ass. GRIES Jean-Luc
Pre Ass. GROB-BERTHOU Anne
Pr Ass. GUILLOU Philippe
Pr Ass. HILD Philippe
Pr Ass. ROUGERIE Fabien

C2 - MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette
Dr LORENZO Mathieu

C3 - MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dre DELACOUR Chloé
Dr GIACOMINI Antoine
Dr HOLLANDER David
Dre SANSELME Anne-Elisabeth
Dr SCHMITT Yannick

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / HP
Dr DEMARCHI Martin	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Robertsau
Dr LEFEBVRE Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Dr NISAND Gabriel	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

- PROFESSEURS ÉMÉRITES**O de droit et à vie (membre de l'Institut)**

CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
 MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)

O pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)

BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
 CHRISTMANN Daniel (Maladies infectieuses et tropicales)
 DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
 GRUCKER Daniel (Physique biologique)
 KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
 KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
 MULLER André (Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur)
 ROUL Gérald (Cardiologie)

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)

O pour trois ans (1er septembre 2022 au 31 août 2025)

Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

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)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 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	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
BURSZEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	NISAND Israël (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.19
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CHAUVIN Michel (Cardiologue) / 01.09.18	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CHELLY Jameledine (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
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
DUFOUR Patrick (Centre Paul Strauss) / 01.09.19	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa. Chir.) / 01.09.13	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	STEIB Annick (Anesthésiologie) / 01.04.19
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	

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

ICANS - Institut de CANcérologie Strasbourg : 17 rue Albert Calmette - 67200 Strasbourg - Tél. : 03 68 76 67 67

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

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

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

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 CONSIDÉRÉS COMME PROPRES A 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 ».

ABREVIATIONS

ADN :	Acide désoxyribonucléique
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
AVC :	Accident vasculaire cérébral
BHE :	Barrière hémato-encéphalique
CIS :	Syndrome clinique isolé
CRC :	Centre de ressources et de compétences
DHO-DH :	Dihydroorotate déhydrogénase
DMT :	Disease modifying treatment
EBV:	Epstein-Barr Virus
ECG :	Électrocardiogramme
ETT :	Échographie trans thoracique
IC :	Intervalle de confiance
IFN :	Interferon
IRM:	Imagerie par résonance magnétique
IV :	Intraveineux
HAS:	Haute Autorité de santé
HE :	Haute efficacité
HLA:	Human Leukocyte Antigen
aHSCT :	“Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation”: Transplantation de cellules souches hématopoïétiques autologues
aHR:	Hazard Ratio ajusté
bHCG:	Human chorionic gonadotropin
JC virus:	John Cunningham virus
LB et LT :	Lymphocyte B et Lymphocyte T
LEMP:	leucoencéphalopathie multifocale progressive
MEDA:	Minimal evidence of disease activity
NEDA :	No evidence of disease activity
Nfl :	Neurofilament light
NFS :	Numération formule sanguine
RIS :	Syndrome radiologique isolé
ROR :	Rougeole, Oreillons, Rubéole
S1P-R :	Récepteur Sphingosine-1-Phosphate
SC :	Sous cutané
SEP :	Sclérose en plaques
SEP-RR:	Sclérose en plaques récurrente-rémittente
SEP-SP:	Sclérose en plaques secondairement progressive
SEP-PP:	Sclérose en plaques primaire progressive
SEP-PR : :	Sclérose en plaques récurrente progressive
SNC :	Système nerveux central
TAP :	Taux annuel de poussées
RCP:	Réunion de concertation pluridisciplinaire
VIH :	Virus de l'immunodéficience humaine
VHB et VHC :	Virus de l'hépatite B et C

TABLE DES MATIÈRES

I.	La sclérose en plaques, introduction	25
A.	Généralités	25
B.	Epidémiologie	25
C.	Formes phénotypiques	26
D.	Physiopathologie	27
E.	Pronostic	28
II.	Arsenal thérapeutique de la SEP	29
A.	Historique des traitements	30
B.	Les traitements disponibles	32
1.	Traitements dits de plateforme	32
a.	Voie injectable	32
b.	Voie orale	34
2.	Traitements dits de haute efficacité	36
a.	Voie injectable	36
b.	Voie orale	41
3.	Traitements de troisième ligne	43
III.	Prescription d'un traitement dans la SEP	45
A.	Facteurs pronostiques dans la SEP	45
B.	Définition d'une SEP agressive	46
C.	Stratégies thérapeutiques dans la SEP	47
IV.	Délai diagnostique et mise en place du 1er traitement	50
A.	Evolution des critères diagnostiques	50
B.	Pourquoi initier un traitement rapidement	53
V.	Prescription d'un traitement de haute efficacité	57

A. Notion de NEDA	57
B. Effets indésirables liés aux traitements de HE	58
C. Vers une stratégie de mise en place rapide d'un traitement de haute efficacité	60
VI. Objectif de l'étude	62
VII. Article	63
VIII. Discussion	83
VIII. Conclusion	91
IX. Annexe: article en anglais	93
X. Bibliographie	115
XI. Attestation sur l'honneur	127

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Formes phénotypiques dans la sclérose en plaques – Académie nationale de médecine: Une institution dans son temps (1)	27
Figure 2 : Mécanisme d'action des DMT dans la SEP, reproduit d'après Therapeutic Advances in Multiple Sclerosis, Frontiers in neurology, Yang et al (2)	30
Figure 3: Evénements marquants dans le développement des DMT, extrait de 'Treatment of multiple sclerosis – success from bench to bedside', Tintore et al (3)	30
Figure 4 : Histoire naturelle de la SEP, d'après Freeman et al. CNS Drugs 2022 : High Efficacy Therapies for Treatment - Naïve Individuals with Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis (4).....	54
Figure 5 : Prévalence des DMT entre 2010 et 2019, d'après "Trends in the use of DMTs disease-modifying therapies among reproductive-aged women with multiple sclerosis in the United States from 2010 to 2019, Pharmacoepidemiol Drug Saf, Duchesneau et al (108)	87

TABLE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Score de Rio et score de Rio modifié (5), d'après "utility of Rio score and modified Rio score in Korean patients with multiple sclerosis, Ryun et al"	49
Tableau 2 : les critères de McDonald 2017, reproduit d'après 2017 revisions of the McDonald criteria, Lancet Neurology, Alan J et al (6)	53

I. La sclérose en plaques, introduction

A. Généralités

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique, inflammatoire et neurodégénérative, démyélinisante du système nerveux central (SNC) qui affecte une population jeune, en général à l'âge adulte. Le terme de sclérose en plaques est utilisé pour la première fois par A. Vulpian en 1866 et sa première description clinique et anatomique par Jean Martin Charcot remonte à 1868. (7)

Il s'agit de la première cause de handicap non traumatique au sein de la population jeune dans de nombreux pays développés.

Elle se manifeste par des perturbations motrices, sensitives, cognitives, visuelles et/ou sphinctériennes.

B - Epidémiologie

Dans la SEP, la symptomatologie débute en général à l'âge adulte, entre 20 et 40 ans, avec une prédominance féminine 2 à 3 fois plus élevée (8). La prévalence médiane globale de la SEP est de 33 pour 100000 personnes avec une variabilité différente selon les pays, suivant un gradient Nord-Sud. La prévalence est la plus élevée en Europe et en Amérique du nord (140 et 108 par 100000 personnes) et la plus basse en Asie et en Afrique sub-Saharienne (2,2 et 2,1 par 100000 personnes respectivement) (9).

L'incidence et la prévalence de la SEP semble être globalement en augmentation (10).

C. Formes phénotypiques

En 1996, 4 formes phénotypiques sont décrites dans la SEP (11) correspondant à la forme rémittente récurrente (SEP-RR), la plus fréquente, se caractérisant par des poussées et des rémissions, avec ou sans séquelles. Une poussée est définie comme l'apparition aiguë de symptômes neurologiques, durant plus de 24 à 48 heures, séparée d'au moins un mois de la poussée précédente. Lorsque la phase rémittente récurrente est suivie d'une évolution progressive de la symptomatologie, il s'agit alors d'une forme secondairement progressive (SEP-PP). Des poussées surajoutées sont possibles. Plus rarement, lorsque la symptomatologie est d'emblée progressive en l'absence de poussées précédant ou durant la progression, il s'agit de la forme primaire progressive (SEP-PP), définie par la présence d'une dissémination spatiale et d'une progression de la SEP sur un an. La quatrième forme décrite correspond à une forme progressive à rechutes (SEP-PR) se caractérisant par une évolution progressive d'emblée, avec présence de poussées.

Cette classification est révisée en 2013 afin d'être plus précise sur l'activité de la maladie, (12) en ajoutant des nouveaux sous types, selon l'activité et la progression dans la SEP-RR et la SEP-PP. La SEP-RR est alors définie comme active ou non active et avec ou sans aggravation du handicap. La SEP-SP et la SEP-PP sont alors définies comme active ou non active et avec ou sans progression sur une période donnée. La SEP-PP active remplace la SEP-PR dans cette classification.

Deux autres phénotypes sont également ajoutés dans cette classification : en cas d'événement clinique avec lésion démyélinisante ne répondant pas aux critères de dissémination temporelle ou spatiale, on parlera de syndrome clinique isolé (CIS). En cas

de découverte fortuite de lésions radiologiques compatibles avec un diagnostic de SEP en l'absence d'évènement clinique, il s'agira d'un syndrome radiologique isolé (RIS).

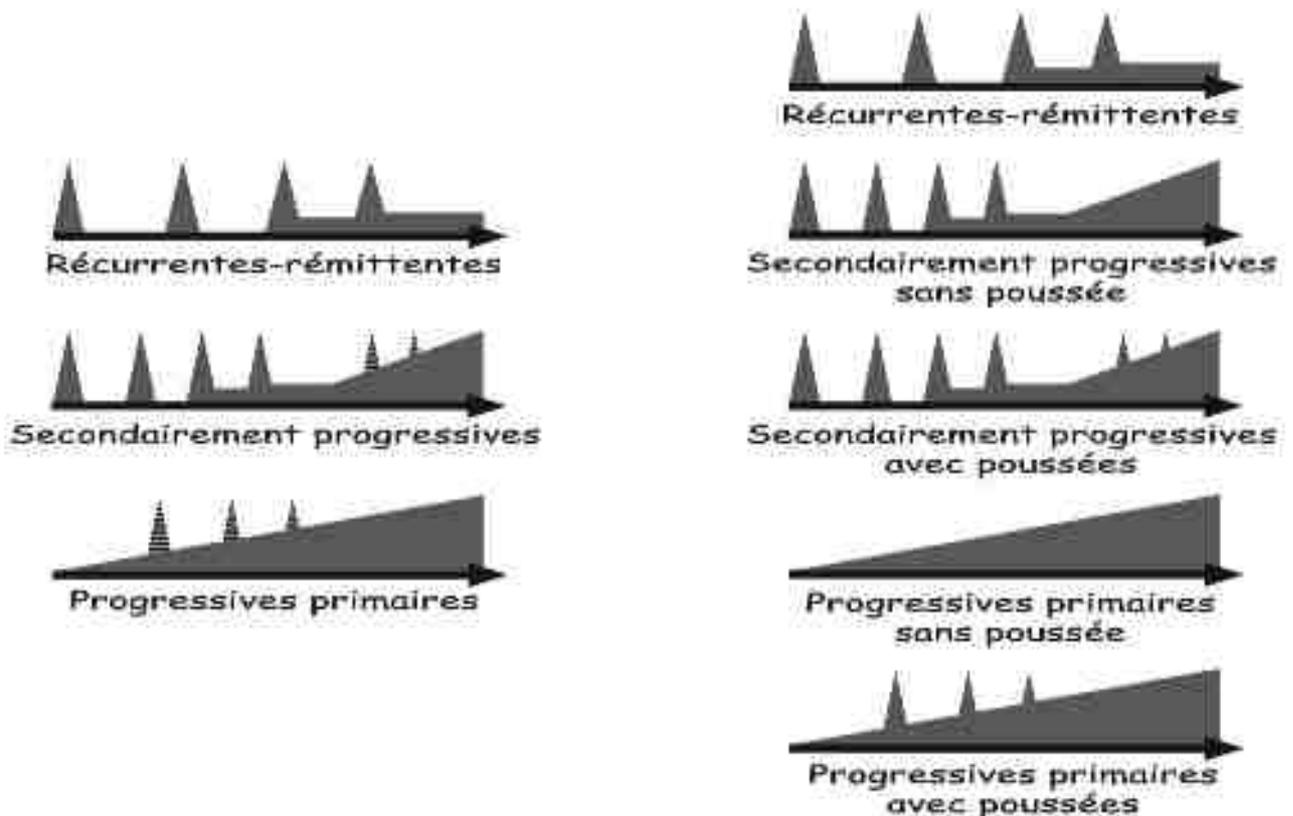


Figure 1 : Formes phénotypiques dans la sclérose en plaques – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps (1)

D. Physiopathologie

La cause exacte de la SEP est inconnue. Les études sont en faveur d'un rôle clé de l'immunité adaptative (LT, LB) dans la pathogenèse de la maladie. Dans la mesure où l'inflammation touche de façon sélective le SNC, il est supposé que les LT et LB sont attirés de façon sélective par des antigènes cibles spécifiques (probablement auto antigènes) exprimés seulement au niveau du SNC, mais ceux-ci n'ont pas pu être identifiés à ce jour.

(13)

L'hypothèse est celle d'une étiologie multifactorielle en lien avec des facteurs environnementaux et génétiques interagissant pour augmenter le risque d'un individu de

développer la maladie (8). Il est estimé que le complexe majeur d'histocompatibilité (HLA) jouerait sur environ 20 à 30% de la susceptibilité génétique avec trois fois plus de chances de développer une SEP chez les sujets porteurs de l'allèle DRB1*15:01 par exemple. (13)

Chez un individu génétiquement susceptible, un certain nombre de facteurs environnementaux pourraient jouer un rôle dans le développement de la maladie. Parmi eux, il existe des données robustes en faveur d'une association avec le virus EBV, le tabagisme, la carence en vitamine D et un IMC élevé durant l'adolescence (8).

E. Pronostic

Par rapport à la population générale, les patients atteints de SEP ont un taux de mortalité plus élevé avec une espérance de vie diminuée d'approximativement 10 ans, surtout en cas de comorbidités psychiatriques, neurovasculaires, cardiovasculaires, de diabète ou de cancer associé (14). Une revue de la littérature récente a retrouvé une évolution vers une forme secondairement progressive chez 18% des patients et une évolution vers un handicap avec nécessité d'une aide à la marche chez 11% des patients. (15) Parmi les facteurs de risque modifiables, il était suggéré une association du tabagisme et de la carence en vitamine D (<50 nmol/L) avec une progression plus importante du handicap (16).

L'histoire naturelle de la maladie connaît une évolution favorable dans les années récentes suite à l'émergence de traitements de fond (DMT pour *disease modifying treatment*) efficaces. (17) Une étude norvégienne (18) sur une vingtaine d'années portant sur 2097 patients avait notamment retrouvé un délai d'atteindre un EDSS à 6 significativement plus

long chez les patients diagnostiqués après 2006 par rapport aux patients diagnostiqués avant.

II. Arsenal thérapeutique de la SEP

L'arsenal thérapeutique de la SEP-RR a fortement évolué sur les dernières années avec actuellement plus de 15 traitements d'efficacité et de modalités d'administration différentes.

Ces traitements sont classés en traitement d'efficacité modérée, ou de plateforme, et en traitement de haute efficacité selon le taux annuel de poussées sous traitement versus placebo dans des études de phase III, qui correspondait au critère de jugement principal de ces études (10). Il est de 30 à 50% pour les traitements d'efficacité modérée et de plus de 50% pour les traitements de haute efficacité.

Les DMT modulent le système immunitaire à travers des mécanismes incluant une séquestration des lymphocytes, une modification de la balance TH1/TH2, une interférence avec la synthèse d'ADN dans les lymphocytes, une déplétion des cellules immunitaires ou une modification des sécrétions de cytokines. (19), (20), (21)

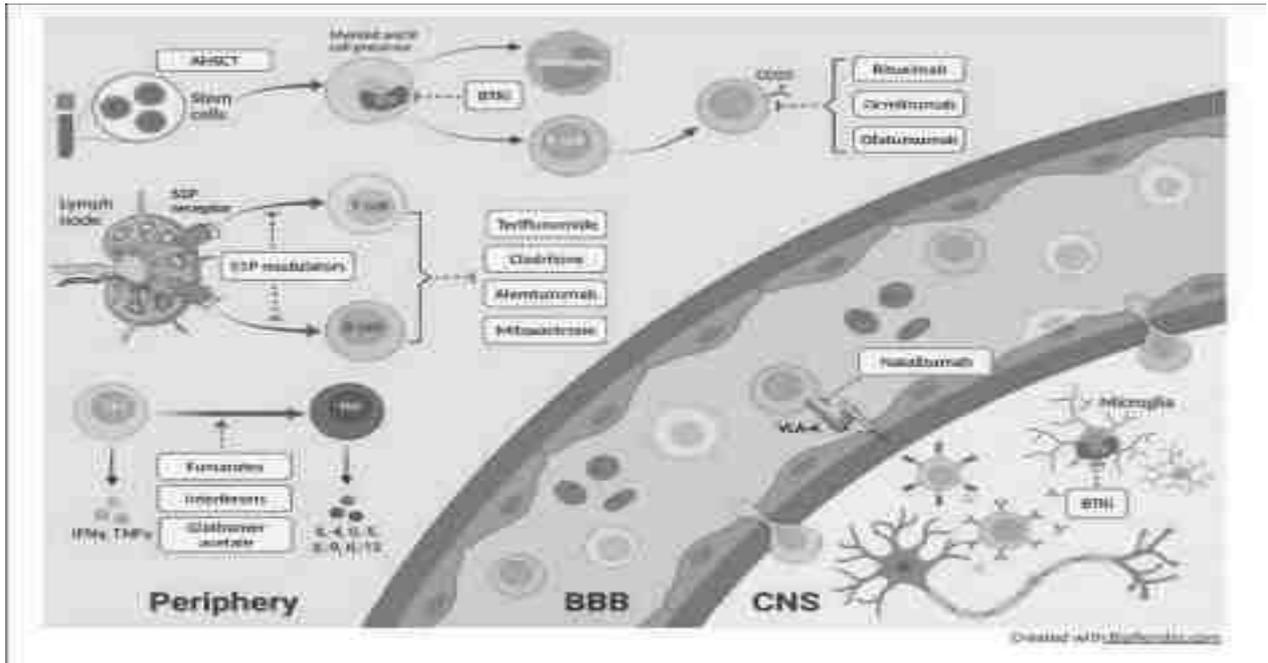


Figure 2 : mécanisme d'action des DMT dans la SEP, reproduit d'après *Therapeutic Advances in Multiple Sclerosis, Frontiers in neurology, Yang et al (2)*

A. Historique des traitements :

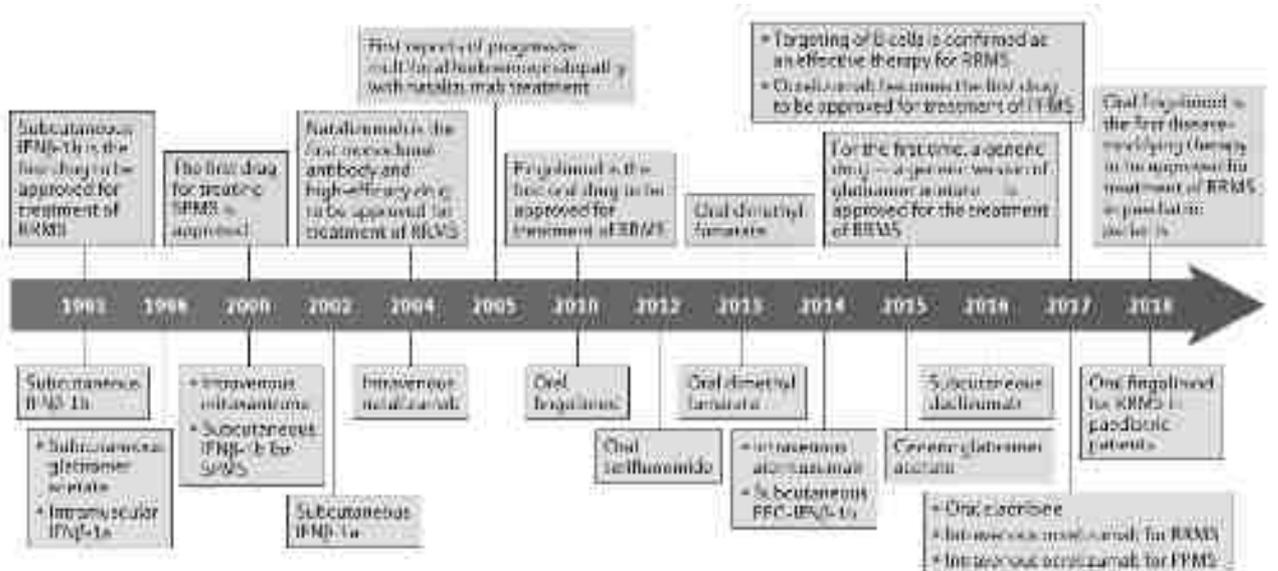


Figure 3 : Évènements marquants dans le développement des DMT (en gris) et approuvé par la FDA ou European Medicines Agency pour l'IFNbeta pour le SPMS et la cladribine par voie orale (en orange), extrait de *Treatment of multiple sclerosis — success from bench to bedside, Tintore et al (3)*

Les premiers traitements de fond dans la sclérose en plaques apparaissent dans les années 1990 avec les traitements injectables par interféron beta (IFN beta), avec le betaferon ayant reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe en 1995 puis les IFN beta 1a, rebif et avonex en 1997 et 1998 respectivement ainsi que l'extavia en 2008 et plus récemment Plegridy en 2020. (3) (22) (23).

La mitotranxone en intraveineux (IV) obtient l'AMM en 1998 pour les formes hautement actives de sclérose en plaques. (24) (3)

L'acétate de glatiramère obtient l'AMM en 2004 avec la Copaxone. Une version générique obtient également l'AMM en 2016. (25)

Suite à l'apparition de ces traitements, l'histoire naturelle de la SEP est modifiée, introduisant la notion de *"disease modifying treatment"*, avec une réduction d'environ 30% du taux annuel de poussées et une diminution modérée du handicap.

Le natalizumab, traitement de haute efficacité dans la sclérose en plaques, obtient l'AMM en 2006, initialement sous forme IV. Une AMM est obtenue pour la forme sous cutanée (SC) en 2021. Ce traitement représente alors un changement considérable en termes d'efficacité avec une réduction du taux annuel de poussées d'environ 70% et de l'aggravation du handicap évalué par l'EDSS de 40%. (26)

Le 1^{er} traitement de haute efficacité par voie orale obtient l'AMM en 2011 avec un modulateur des récepteurs Sphingosine 1 phosphate (S1P-R) : le fingolimod. Les autres traitements de cette classe (ozanimod, siponimod, ponesimod) obtiennent l'AMM en 2020-2021. (27) Cependant, le siponimod n'a pas obtenu d'avis favorable pour le remboursement de la part de la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'ozanimod n'est pas encore disponible.

Les options thérapeutiques se multiplient par la suite avec obtention de l'AMM en 2013 du teriflunomide et de l'alemtuzumab (avis défavorable pour le remboursement), puis du dimethyl fumarate en 2014, son générique en 2022 et le diroximel fumarate en 2021. L'AMM de la cladribine remonte à 2017 et les anticorps monoclonaux anti-CD20 ont commencé à être prescrits plus récemment avec l'ocrelizumab (AMM en 2018), le rituximab (hors AMM) et l'ofatumumab (AMM en 2020). (21)

B. Les traitements disponibles

1. Traitements dits de plateforme

a) Voie injectable

Les interférons beta :

Ils sont indiqués dans le SEP-RR à partir de l'âge de 12 ans (sauf le Plegridy, indiqué à partir de 18 ans) et dans la SEP-SP avec poussées surajoutées (Bétaféron, Rebif).

Il s'agit d'un traitement immunomodulateur, dont le mécanisme d'action exact n'a pas été élucidé. Il aurait notamment pour mode d'action d'augmenter l'activité des lymphocytes T supresseurs, de réduire la production de cytokines pro-inflammatoires, et de diminuer la migration des lymphocytes à travers la barrière hémato encéphalique (BHE).

Plusieurs formes sont disponibles, avec d'une part les interférons beta 1a : Rebif en forme sous cutanée en une injection de 44 mg trois fois par semaine, l'Avonex 30 mg par voie intramusculaire une fois par semaine et le Plegridy 125 mg par injection sous cutanée ou intra musculaire toutes les deux semaines, et d'autre part les interférons beta 1b : Betaferon et Extavia en injection de 250 mg en sous cutanée tous les deux jours.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés correspondent à un syndrome grippal, des céphalées et une réaction au site d'injection. Plus rarement, le traitement peut exposer à des effets indésirables plus sévères tels qu'une thrombopénie, une dysthyroïdie ou une hépatite auto-immune. Il est recommandé d'effectuer une surveillance biologique avec suivi des enzymes hépatiques, NFS-plaquettes, fonction rénale, ainsi qu'un dosage de la fonction thyroïdienne avant la mise en place du traitement. Les interférons-beta peuvent être utilisés pendant la grossesse si nécessaire et l'allaitement est possible durant le traitement. (28)

Les études d'efficacité de phase III contre placebo (IFNB MS Study, PRISMS, ADVANCE) ont démontré une réduction du taux de poussées d'environ 30%, une réduction du nombre de lésions IRM T2 et un allongement du temps avant progression du handicap de 18 mois. (29), (30), (31)

Acétate de Glatiramère

L'acétate de Glatiramère est indiqué dans la SEP-RR à partir de l'âge de 12 ans.

Son mécanisme d'action dans la SEP n'est pas entièrement élucidé mais il aurait une action immunomodulatrice en agissant sur les cellules responsables de l'immunité innée, notamment les monocytes et les cellules dendritiques, induisant une sécrétion anti-inflammatoire et régulatrice des cytokines. (25)

Ce traitement s'administre par voie sous cutanée 3 fois par semaine en 40mg à au moins 48h d'intervalle ou une fois par jour à la dose de 20mg.

Les effets indésirables correspondent principalement aux réactions au site d'injection. Il n'y a pas de surveillance particulière durant le traitement. Il peut être poursuivi durant la grossesse si nécessaire et l'allaitement durant le traitement est possible. (28)

Dans les études d'efficacité de phase III versus placebo, l'acétate de Glatiramère réduisait de 29% le taux de poussées annuel (co-Polymer 1 MS Study). Il existait également une proportion réduite de patients ayant une aggravation du handicap (22% versus 41% dans le groupe placebo) et une réduction significative du nombre de lésions T1 gadolinium et T2 à 6 mois. (32)

b) Voie orale :

Teriflunomide

Ce traitement est indiqué dans la SEP-RR à partir de l'âge de 10 ans. Il s'agit du métabolite actif du leflunomide, utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde. Il est immunomodulateur et inhibe de manière sélective et réversible la dihydroorotate déhydrogénase (DHO-DH), une enzyme mitochondriale nécessaire à la synthèse de novo de pyrimidine, diminuant par conséquent la prolifération des cellules ayant besoin de pyrimidine pour se multiplier, notamment les lymphocytes B et T activés. Il s'administre par voie orale à la dose de 14 mg une fois par jour ou 7 mg si le poids est inférieur à 40kg. Les principaux effets indésirables de ce traitement correspondent à des diarrhées, nausées, amincissement des cheveux et une élévation des transaminases. (33) Plus rarement, des effets indésirables plus sévères peuvent survenir tels qu'une myélosuppression, des infections opportunistes, une hypertension artérielle, une neuropathie périphérique ou une pneumopathie interstitielle. Son utilisation est contre-indiquée durant la grossesse ainsi que durant l'allaitement. (28)

Les études d'efficacité de phase III versus placebo (TOWER, TESMO) ont trouvé une

réduction relative du taux annuel de poussées entre 30 et 35% versus placebo ($p = 0,0001$ et $0,005$ respectivement), avec diminution de la progression du handicap et de l'activité radiologique. (34), (35)

Fumarates (diméthyle fumarate et diroximel fumarate)

Les fumarates sont indiqués dans la SEP-RR à partir de l'âge de 18 ans. Leur mécanisme d'action dans le SEP n'est pas totalement élucidé. Ils exerceraient un effet anti-inflammatoire et immunomodulateur par le biais de voies antioxydantes et de l'activation de la voie Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) et l'inhibition de NFkB (nuclear factor-kappa B) ayant pour conséquence l'altération de l'activation des cellules immunitaires et la régulation de la sécrétion de cytokines. (22)

Ce traitement s'administre per os deux fois par jour à la dose de 240 mg pour le Tecfidera et 642 mg pour le Vumerity. Ses principaux effets indésirables sont une rougeur du visage, des bouffées de chaleur, des diarrhées, des nausées et des douleurs abdominales. Il peut parfois s'associer à une lymphopénie, une toxicité hépatique et une protéinurie. Il nécessite donc une surveillance biologique avec NFS, bilan hépatique, fonction rénale tous les trois mois. Il est recommandé d'arrêter le traitement dès le diagnostic de grossesse et l'allaitement n'est pas recommandé durant le traitement. (28)

Les études d'efficacité (DEFINE, CONFIRM) ont trouvé une réduction relative du taux annuel de poussées entre 44 et 53% versus placebo ($p = 0,001$), une réduction d'environ 38% du risque relatif de progression du handicap et une réduction de la perte de volume cérébral, de lésions prenant le contraste et de nouvelles lésions T2 ou de l'élargissement de lésions T2. (36) (37)

2. Traitements de haute efficacité :

a) Voie injectable

Natalizumab

Le natalizumab est indiqué dans la SEP-RR très active malgré un traitement bien conduit à partir de l'âge de 18 ans, ou d'emblée s'il y a eu au moins deux poussées sévères dans l'année, associées à une ou plusieurs lésions prenant le contraste ou une augmentation de la charge lésionnelle T2.

Il s'agit d'une anticorps monoclonal qui se lie à l'intégrine $\alpha 4\beta 1$, exprimé par les leucocytes (hormis les neutrophiles). Le natalizumab bloque l'interaction de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ avec la molécule d'adhésion VCAM (Vascular cell adhesion protein) présente sur les cellules endothéliales de la BHE, ce qui empêche la migration des lymphocytes T exprimant cette intégrine à travers la BHE et de ce fait diminue l'inflammation au niveau du SNC.

Le traitement s'administre par voie IV à la posologie de 300 mg en une heure ou une injection sous cutanée de deux fois 150 mg en deux zones toutes les 4 semaines.

Les effets indésirables les plus fréquents correspondent à des maux de tête, des vertiges, de la fièvre, de la fatigue, des vomissements, des douleurs articulaires, des infections urinaires, et une rhinopharyngite. Les études n'ont pas mis en évidence de risque infectieux plus élevé par rapport aux DMT d'efficacité modérée ou par rapport au placebo, mais le traitement nécessite une surveillance accrue de la sérologie JC virus et par IRM cérébrale en raison du risque de LEMP. Environ 6 % des patients auraient développé des anticorps anti-natalizumab entraînant une diminution de l'efficacité du traitement. (26)

En dehors de la surveillance en lien avec le JC virus, le bilan pré thérapeutique comporte une NFS, numération lymphocytaire, dosage pondéral des immunoglobulines et un bilan hépatique. Une recherche d'anticorps anti-natalizumab est recommandée en cas de réaction liée à la perfusion ou d'inefficacité du traitement.

Le natalizumab peut être utilisé si nécessaire au cours des deux premiers trimestres de la grossesse, voire au troisième semestre si la sévérité de la pathologie le justifie. L'allaitement peut être envisagé durant le traitement.

Les études d'efficacité (AFFIRM, SENTINEL) ont démontré une réduction relative du taux annuel de poussées d'environ 68% versus placebo ($p = 0,001$) avec une probabilité d'aggravation du handicap réduite de 42% à deux ans et un risque réduit de nouvelles lésions ou d'élargissement de lésions à l'IRM en séquence T2 à deux ans. (38) (39)

Anticorps anti CD 20 (rituximab, ocrelizumab, ofatumumab)

Le rituximab est utilisé hors AMM en perfusion IV tous les 6 mois. Celui-ci correspond à un anticorps monoclonal chimérique, se liant à l'antigène transmembranaire CD20, une phosphoprotéine non glycosylée située sur les lymphocytes pré-B et B matures et les lymphocytes B mémoires, mais qui n'est pas exprimé à la surface des cellules souches lymphoïdes et des plasmocytes, entraînant la lyse de ces lymphocytes et donc une déplétion lymphocytaire. (40)

L'ocrelizumab est indiqué dans la SEP active quelque soit la forme à partir de 18 ans. Une perfusion IV est réalisée tous les mois. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé ciblant également la protéine transmembranaire CD20. (41)

L'ofatumumab est indiqué dans la SEP-RR ou SP active à partir de l'âge de 18 ans avec réalisation d'injections sous cutanées toutes les 4 semaines.

Les principaux effets indésirables correspondent aux effets indésirables liés aux perfusions pour le rituximab et l'ocrelizumab (céphalées, nausées, urticaire, prurit, flush). Il existait un risque d'infections sévères plus important sous Rituximab par rapport aux DMT d'efficacité modérée (42), notamment en lien avec une hypogammaglobulinémie. (43) Il existe également un risque de LEMP, bien que moins important que sous natalizumab.

Une surveillance biologique sera réalisée avec NFS, dosage pondéral des immunoglobulines tous les 6 mois et la réalisation d'un bilan hépatique, de sérologies VHB, VHC, VIH, ROR, VIH avant de débiter le traitement.

L'administration exceptionnelle d'un anticorps anti-CD20 au cours de la grossesse peut être discuté en RCP si le contrôle de la SEP le nécessite, en l'absence d'alternative thérapeutique satisfaisante. L'allaitement peut être envisagé. (28)

Les études d'efficacité de phase III (OPERA I et II) ont trouvé une réduction relative du taux annuel de poussées d'environ 45% versus interféron bêta ($p = 0,001$) pour l'ocrelizumab (44) et entre 50 et 58% pour l'ofatumumab versus teriflunomide (ASCLEPIOS I et II). (45)

Une étude comparant le Rituximab et le dimethyl fumarate dans le SEP RR (RIFUND-MS) avait trouvé une diminution du TAP d'environ 80% dans le groupe rituximab (46). Malgré l'absence de données d'efficacité de phase 3, ce traitement est souvent utilisé hors AMM sur la base d'une efficacité favorable observée dans des études de phase 2 et des cohortes observationnelles en ouvert, ainsi que la similarité du mécanisme d'action avec les autres anticorps monoclonaux anti-CD20 (47). Cependant, l'étude rétrospective de Roos et al (48) laisserait penser que le rituximab ne serait pas non -inférieur à l'ocrelizumab en termes de taux annualisé de poussées chez les patients avec une SEP-RR.

Cladribine

La cladribine est indiquée dans la SEP-RR à partir de l'âge de 18 ans, active, définie par une poussée dans l'année précédente et au moins deux lésions prenant le contraste ou au moins 9 lésions malgré un traitement bien conduit ou au moins deux poussées dans l'année précédente. Il doit être validé en RCP/CRC.

La cladribine, analogue de la purine, est une prodrogue qui est phosphorylée en 2-chlorodésoxyadénosine-5'-triphosphate (CdATP), nucléotide actif, par la désoxycytidine kinase (dCK). Celle-ci s'incorpore dans les brins d'ADN des cellules à prolifération rapide et donc des LT et LB ayant pour conséquence une déplétion énergétique et une apoptose des cellules et donc une déplétion rapide des LT et LB.

Deux cycles sont réalisés à un an d'intervalle avec un à deux comprimés par jour pendant 4 à 5 jours, répétés 28 jours plus tard.

Les principaux effets indésirables comportent une lymphopénie. Une survenue plus élevée d'affections malignes a été suggérée mais il n'a pas été mis en évidence d'incidence plus élevée par rapport au placebo dans les analyses de sécurité. (49), (50) Il n'y avait pas plus d'évènements infectieux graves par rapport au placebo mais plus de cas d'infections zoostériennes étaient décrits en contexte de lymphopénie. (50)

Une surveillance biologique est nécessaire avec la réalisation de NFS et d'un bilan hépatique avant et après chaque cycle ainsi qu'une fonction rénale et les sérologies VHB, VHC, VIH, quantiféron et β hCG avant chaque cycle.

Les études d'efficacité de phase III (CLARITY) ont trouvé une réduction relative du taux annuel de poussées d'environ 58% versus placebo ($p = 0,001$), un risque de progression

du handicap à deux ans d'environ 30% et une réduction significative du nombre de lésions à l'IRM cérébrale ($p < 0,001$). (50)

Alemtuzumab

L'alemtuzumab (Lemtrada) est un anticorps monoclonal anti-CD52 qui provoque la lyse des lymphocytes en se liant à la glycoprotéine CD52, un antigène présent à la surface de pratiquement tous les lymphocytes B et T, ainsi que des monocytes, thymocytes et macrophages. Il est prescrit à la dose de 12 mg une fois par jour pendant 5 jours à renouveler une à deux fois si besoin (sur une durée de trois jours) avec un intervalle d'au moins 12 mois entre les différentes phases. (51)

Son utilisation est restreinte à des adultes ayant une forme très active de SEP-RR avec une forme sévère, définie par la survenue de deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année, associée à une activité inflammatoire à l'IRM cérébrale, avec au moins un échec de deux autres traitements de fond bien conduits, ou lorsque tout autre traitement de fond est contre-indiqué ou inadapté.

En effet, des effets indésirables graves notamment cardiovasculaire et immunitaires (AVC, infarctus du myocarde, hémorragies pulmonaires, hépatites auto-immunes) ont été observés, rendant son utilisation en première intention déconseillée. Le traitement expose également à une lymphopénie chez quasiment tous les patients traités, avec un retour à la limite inférieure de la normale chez 40% des patients à 6 mois et 80% des patients à 1 an.

En cas de prescription d'alemtuzumab, une surveillance de la pression artérielle doit être effectuée ainsi qu'une surveillance biologique avec fonction hépatique, fonction rénale, fonction thyroïdienne, NFS, surveillance microscopie urinaire avant, durant et jusqu'à 48 mois après le traitement et réalisation d'un test à la tuberculine et dépistage d'une infection

par CMV avant la mise en route du traitement. Le traitement est contre-indiqué durant la grossesse.

Les études d'efficacité de phase 3 (CARE-MS) ont mis en avant une diminution du TAP d'environ 50% par rapport à l'interféron beta, avec une diminution de la progression du handicap de 42% environ. Le bénéfice du traitement était maintenu jusqu'à 9 ans avec 50% des patients ne nécessitant pas d'être à nouveau traités. (52) (53)

b) Voie orale :

Fingolimod :

Le fingolimod est indiqué dans la SEP très active malgré au moins un traitement complet et bien conduit à partir de l'âge de 10 ans et dans la SEP-RR sévère et d'évolution rapide avec au moins deux poussées invalidantes en 1 an et au moins une prise de contraste ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en IRM T2.

Il s'agit d'un modulateur des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate. Il est métabolisé par la sphingosine-kinase en phosphate de fingolimod, son métabolite actif qui se lie aux récepteurs à la S1P de type 1 sur les lymphocytes. En agissant comme un antagoniste fonctionnel de ces récepteurs, il provoque leur séquestration dans les ganglions lymphatiques, ce qui entraîne une redistribution des lymphocytes et diminue ainsi l'infiltration des lymphocytes pathogènes dans le SNC.

Il s'administre par voie orale en une gélule de 0,5 mg par jour ou 0,25 mg par jour chez l'enfant de moins de 40 kg.

Les principaux effets indésirables comportent le plus fréquemment des maux de tête, des diarrhées, de la toux, un syndrome grippal, une sinusite, un mal de dos et une augmentation des transaminases. Des effets indésirables cardiaques avec bloc atrio ventriculaire et

oedèmes maculaires en début de traitement ont également été décrits (54). Il n'a pas été démontré de majoration du risque infectieux par rapport aux traitements d'efficacité modérée (acétate de glatiramère, interféron) en dehors des infections zoostériennes qui seraient plus fréquentes sous Fingolimod. (42) Le traitement est contre-indiqué durant la grossesse et l'allaitement. Une surveillance tensionnelle et par ECG est recommandée à son introduction ainsi qu'une surveillance biologique avec NFS, bilan hépatique, examen dermatologique et fond d'oeil ainsi que le dépistage du cancer du col de l'utérus chez la femme.

Les études d'efficacité de phase III (FREEDOMS, FREEDOMS II) ont trouvé une réduction relative du taux annuel de poussées entre 48 et 55% versus placebo ($p = 0,001$ et $0,0001$ respectivement), une diminution de la probabilité de progression du handicap et du nombre de nouvelles lésions ou élargissement de lésions en IRM T2, gadolinium et de perte de volume cérébral ($p < 0,001$) à deux ans. (55) Il existait également une réduction relative du taux annuel de poussées de plus de 50% dans l'étude TRANSFORMS comparant le fingolimod à l'interféron beta sans différence significative sur la progression du handicap. (27)

Ponesimod et Ozanimod :

Ces traitements sont indiqués dans la forme active de SEP-RR en 1^{ère} intention.

Ils correspondent également à des modulateurs des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate. Le ponesimod s'administre par voie orale à la dose de 20 mg par jour et l'ozanimod s'administre également par voie orale à la dose de 0,92 mg en gélule une fois par jour.

Il existait un meilleur profil de tolérance de l'ozanimod sur le plan cardiaque et biologique (lymphopénie, élévation des enzymes hépatiques moins fréquente) avec une efficacité similaire par rapport au fingolimod. (56)

Le ponesimod réduisait le taux annuel de poussées d'environ 30% par rapport au Teriflunomide avec un meilleur profil de tolérance cardiaque par rapport au fingolimod dans les études d'efficacité de phase III (OPTIMUM). (57)

3. Traitements de 3ème ligne

Mitotranxone :

Elle est indiquée dans les formes hautement actives de SEP-R (RR ou SP), avec au moins deux poussées avec séquelles dans l'année et au moins une lésion active en IRM ou progression rapide du handicap et au moins une lésion active à l'IRM lorsqu'aucune alternative thérapeutique n'existe. (58) (59)

Il s'agit d'un immunosuppresseur. Cette substance s'intercale au sein de l'ADN par le biais de liaisons hydrogène, entraînant ainsi des liaisons croisées et des cassures au niveau des brins d'ADN. La mitoxantrone interfère également avec l'ARN et est un inhibiteur puissant de la topoisomérase II, enzyme responsable du déroulement et de la réparation de l'ADN endommagé. (24) In vitro, il inhiberait la prolifération des LB et LT et des macrophages et altérerait la présentation d'antigènes et la sécrétion de cytokines pro inflammatoires. La posologie recommandée de la mitoxantrone est généralement de 12 mg/m² de surface corporelle administrés en perfusion intraveineuse de courte durée (5 à 15 minutes environ), qui peut être répétée tous les 1-3 mois. La dose cumulée maximale sur la vie entière ne doit pas dépasser 72 mg/m².

Les principaux risques auxquels le traitement expose sont la leucémie aiguë myéloblastique, la myélodysplasie, le risque infectieux et la toxicité cardiaque. Ce traitement nécessite donc la réalisation d'une surveillance biologique de la NFS, fonction rénale, hépatique et cardiaque (ECG, ETT). Le traitement est contre-indiqué durant la grossesse.

Dans une méta-analyse de 221 patients; il existait une diminution supérieure à 50% du taux annuel de poussées et 2 à 3 fois plus de patients libres de poussées à deux ans par rapport au placebo. (60)

Greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues :

Le principe repose sur une thérapie immunosuppressive à haute dose pour supprimer le processus inflammatoire auto immun suivi par l'administration de cellules souches hématopoïétiques afin de booster la récupération de la moelle et la reconstitution immunitaire et d'obtenir une rémission à long terme. Il a été initialement développé pour le traitement des affections malignes hématologiques, et plus récemment adapté pour le traitement de pathologies sévères médiées par l'immunité. (61)

La plupart des études réalisées correspondaient à des études de cohorte observationnelles comparant l'activité de la maladie avant et après transplantation, avec des études retrouvant une suppression de l'activité de la maladie durant 4 à 5 ans chez 70 à 80% des patients. L'étude ASTIMS (62) avait comparé l'effet de la transplantation de cellules souches par rapport à un traitement par mitoxantrone chez 9 patients avec une sclérose en plaques de forme agressive RR ou SP, avec une réduction de 79% du nombre de lésions T2 à l'IRM cérébrale chez les patients ayant eu une transplantation de cellules souches et une réduction du taux annuel de poussées, mais sans différence sur la progression du handicap (aggravation de 57% des patients dans le groupe aHSCT). (63)

III. Prescrire un traitement dans la SEP

A. Facteurs pronostiques dans la SEP

Etant donné la multitude des options thérapeutiques disponibles, avec des voies d'administration différentes et des profils d'efficacité et de sécurité divers, ainsi que les recommandations diverses proposées, il existe une hétérogénéité importante dans l'utilisation des traitements de fond dans la SEP en pratique clinique.

Il est actuellement admis qu'un traitement de fond doit être mis en place le plus tôt possible. Les symptômes et le pronostic dans la SEP sont variables selon les patients avec des plus ou moins bon répondeurs aux traitements, ce qui motive une approche personnalisée selon le profil du patient. Afin de mieux identifier ces patients à risque, et donc pouvant bénéficier plutôt d'une approche d'emblée agressive, il faut identifier les facteurs de risque d'un potentiel échec thérapeutique d'un traitement d'efficacité modérée.

Dans la littérature, ces facteurs cliniques identifiés comme étant de mauvais pronostic correspondent principalement à un nombre de poussées importantes dans les 2 à 5 premières années, Un EDSS au début de la maladie > 2, un handicap marqué après 5 ans, la présence de troubles cognitifs au début de la maladie, le sexe masculin et un âge plus avancé (> 40) ou un âge jeune au début de la maladie (64) (65) (64).

D'un point de vue radiologique, les facteurs identifiés correspondent à une charge lésionnelle importante (> 9 lésions), des hyposignaux T1 (appelés « trous noirs ») et la présence de lésion infratentorielle ou médullaire ainsi que la prise de contraste gadolinium et des symptômes évocateurs de ces localisations (pyramidaux, cérébelleux, sphinctériens).

En présence de ces facteurs, il existait de façon plus fréquente une évolution vers une forme secondairement progressive et une aggravation du handicap (EDSS) (66) (67).

Une présentation initiale sensitive uniquement, ou une névrite optique sont quant à eux de bon pronostic de même que la récupération complète après la première poussée, ainsi que l'absence de handicap à 5 ans.

Par ailleurs, les taux sériques de neurofilament à chaîne légère (NfL), correspondant à un biomarqueur du dommage neurologique ont été plus récemment utilisés comme marqueur pronostique dans la SEP. Un taux sérique de NfL > 386ng/L au moment du diagnostic serait de mauvais pronostic. (68). Celui-ci peut également être utilisé pour monitorer la réponse au traitement de fond, afin d'identifier les patients ayant une réponse sous optimale, au-delà des mesures cliniques et IRM. (69)

B. Définition d'une SEP agressive

Plusieurs définitions d'une sclérose en plaques agressive ont été proposées dans la littérature, l'idée étant d'identifier des groupes de patients avec une maladie hautement active (poussées fréquentes et sévères, aggravation rapide) et une activité inflammatoire et neurodégénérative importante avec un mauvais pronostic à court terme (68).

Selon la HAS, la SEP-R est définie comme active lorsque la récurrence des poussées et/ou l'apparition de nouvelles lésions sur l'IRM révèlent une activité inflammatoire soutenue. Les SEP-R définies comme très actives incluent les groupes de patients qui présentent une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond ou des patients qui présentent une SEP-R sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à au moins une lésion prenant le contraste sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente. (70)

Parmi les autres définitions proposées, Lubin et al (71) avaient défini la SEP maligne comme ayant une évolution rapide vers un handicap significatif affectant plusieurs fonctions neurologiques ou une mort dans un temps relativement court après le début de la maladie. Gholipor et al (72) avaient proposé pour définition, des patients ayant atteint un EDSS à 6 dans les 5 ans après le début de la maladie. Menon S et al (73) avaient proposé la même définition pour la SEP agressive en ajoutant les formes avec atteinte d'un EDSS à 6 à 40 ans et les patients entrant dans une forme secondairement progressive dans les 3 ans après la maladie. Kauzner et al (67) proposent une définition intégrant des données cliniques et radiologiques avec soit au moins deux poussées dans l'année après le début de la maladie et au moins deux lésions prenant le contraste ou une poussée dans l'année après le début de la maladie avec persistance d'un EDSS de 3 et plus de deux lésions prenant le contraste. Saccardi et al (74) proposent une définition de la SEP hautement active comme un échec de traitement conventionnel et au moins une poussée sévère ou avec récupération incomplète et au moins une prise de contraste à l'IRM cérébrale d'un diamètre d'au moins 3 mm ou accumulation de lésion d'au moins 3 mm en T2 sur deux IRM consécutives à 6-12 mois d'écart. Tintore et al et Malpas et al ont défini la SEP active chez les patients atteignant un EDSS d'au moins 6 dans les 10 ans après le début de la maladie. (75) (68)

C. Stratégies thérapeutiques dans la SEP

Concernant l'introduction d'un traitement de fond dans la SEP, il existe actuellement deux approches principales: la plus classique correspond à une stratégie d'escalade thérapeutique et consiste à introduire un traitement d'efficacité modérée, mais avec un bon profil de sécurité et ensuite de faire un relais vers un traitement de plus haute efficacité en

cas de nouvelle poussée clinique ou radiologique. Il n'y a pas de consensus sur la surveillance à effectuer mais il est classiquement proposé une surveillance clinique et une IRM cérébrale, parfois médullaire. En cas de nouvelle poussée clinique ou de nouvelles lésions à IRM, un changement de DMT permettrait de réduire l'activité de la maladie.(76) Parfois, l'atrophie cérébrale, une altération cognitive ou les niveaux sériques de neurofilaments peuvent également être considérés en tant que marqueurs d'échec thérapeutique. (77)

Plusieurs scores ont été proposés pour évaluer la réponse au traitement de fond afin d'identifier une réponse sub optimale. Parmi eux, le plus connu correspond au score de Rio, développé suite à l'observation que des nouvelles lésions radiologiques sous interféron beta prédisaient un haut risque de poussées cliniques futures et de progression du handicap. Il est basé sur la progression du handicap, des poussées cliniques et l'IRM cérébrale. (78) et aurait une valeur prédictive sur la progression de la maladie et du handicap à 4 ans suite à l'introduction d'un traitement. La réponse au traitement et le contrôle de la maladie sont considérés moins bons en cas d'augmentation du score. (79)

L'atrophie cérébrale n'a pas été validée comme un indicateur pronostic individualisé en pratique clinique. (80)

Rio score	
MRI criterion = 1	if the patient had (on the yearly MRI scan) > 2 active T2 lesions, defined as new or enlarging T2-weighted lesions, plus the number of gadolinium-enhancing (Gd) T1-weighted lesions over the first year
Relapse criterion = 1	if the patient experienced ≥ 1 relapse over the first year
EDSS criterion = 1	if there was an increase in the patient's EDSS score of >1 point, sustained over at least 6 months and confirmed at the end of the follow-up period.
<i>The sum of these three criteria classifies patients into those having a score of 0, 1, 2 or 3</i>	
Modified Rio score	
MRI criterion = 1	if the patient has had > 1 new T2 lesions
Relapse criterion = 1	if the patient experienced 1 relapse
Relapse criterion = 2	if the patient experienced ≥ 2 relapses
Score = 0	if new T2 lesions < 4 and relapses = 0
Score = 1	if new T2 lesions ≤ 4 and relapses = 1, or new T2 lesions > 4 and relapses = 0
Score = 2	if new T2 lesions ≤ 4 and relapses ≥ 2 , or new T2 lesions > 4 and relapses = 1
Score = 3	if new T2 lesions > 4 and relapses ≥ 2

doi:10.1371/journal.pone.0123243.t001

Tableau 1 : Score de Rio et score de Rio modifié (5), d'après "utility of Rio score and modified Rio score in Korean patients with multiple sclerosis, Ryun et al"

L'autre stratégie consiste à mettre d'emblée un traitement de haute efficacité, en général chez les patients sélectionnés ayant un risque plus élevé.

En cas de réalisation d'un relais thérapeutique, si celui-ci est réalisé vers une molécule d'efficacité similaire, on parlera de relais horizontal, généralement effectué en cas de mauvaise tolérance du traitement. On parlera de relais vertical lorsqu'il est effectué vers une molécule d'efficacité plus importante, généralement proposé en cas de mauvaise efficacité du traitement de fond initial.

Lors d'un relais d'une molécule à une autre, il existe à la fois des risques de majorer les effets indésirables en cas d'accumulation des deux traitements, motivant un intervalle libre de traitement plus ou moins longue selon le risque de réactivation de la maladie : il s'agit d'une période de "washout". Il n'est pas recommandé d'effectuer une période de washout lors d'un relais horizontal entre deux molécules de première ligne ou lors d'un relais entre

une molécule de deuxième ligne vers une molécule de première ligne en cas de traitement par fingolimod ou natalizumab. En revanche, elle est recommandée pour une durée de trois mois si le patient était sous ocrelizumab ou mitoxantrone. En cas de switch entre deux molécules de deuxième ligne, il est recommandé une période de washout de 1 mois sous traitement par fingolimod ou natalizumab, trois mois sous traitement par ocrelizumab et 6 mois en cas de traitement initial par mitoxantrone. (81)

En cas de mise en place d'un traitement de haute efficacité, le traitement pourra être administré soit de façon continue, c'est à dire à une fréquence régulière, au long cours, avec l'utilisation du natalizumab, des antagonistes S1PR ou les anti-CD20, ou de façon pulsatile avec des agents réalisant une déplétion du système immunitaire sur une courte période, suivi d'une période libre de traitement, tels que la cladribine ou l'alemtuzumab. Ceci est basé sur le concept que la déplétion précoce de cellules immunitaires autoréactives aurait un effet à long terme. (19)

Par ailleurs, le choix du traitement prendra également en compte le profil du patient, notamment ses comorbidités, ses projets familiaux et ses choix personnels, ce qui est crucial afin de favoriser une bonne adhérence au traitement.

IV. Délai diagnostique et mise en place du 1er traitement

A. Evolution des critères diagnostiques

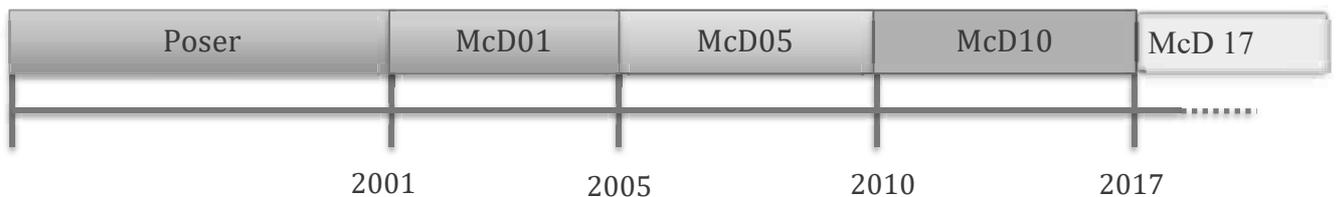
Historiquement, le diagnostic de sclérose en plaques était compliqué, les lésions au niveau du système nerveux central pouvant être observées uniquement à l'autopsie.

Plusieurs critères cliniques ont été proposés au fil du temps, les premiers se basant uniquement sur des données cliniques. Parmi les plus connus, Allison et Millar en 1954 proposent des critères de SEP définie, probable ou possible, et McAlpine introduisent la notion de dissémination spatiale et temporelle (1957, 1965). (82)

Les critères de Schumacher en 1965 étaient les premiers critères reconnus de façon internationale pour le diagnostic et ont introduit le concept de sclérose en plaques cliniquement définie (CDMS). (83)

Tous ces critères se basant sur la clinique, nécessitent au moins deux poussées cliniques afin d'établir le diagnostic.

En 1983, des données paracliniques sont intégrées aux critères diagnostiques avec les critères de Poser (Poser et al., 1983) qui peuvent s'appuyer également sur la mesure des potentiels évoqués et la ponction lombaire. (84) (85)



Suite à l'arrivée de l'IRM cérébrale, permettant de mettre en évidence des lésions du système nerveux central évocatrices de sclérose en plaques, les critères de McDonald sont introduits en 2001 (McDonald 2001), révisés en 2005, en 2010. (6) (86)

Ceux-ci permettent de poser un diagnostic chez un patient ayant eu une seule poussée clinique à l'aide de l'IRM, ce qui permet d'augmenter la probabilité diagnostique lorsque des lésions du SNC sont présentes dans les localisations typiques et disséminées dans le

temps. En effet, d'après Runia et al., un diagnostic de SEP était posé chez un patient sur cinq après une seule poussée en utilisant les critères de 2010. (87)

En 2017, les critères de McDonald (McDonald 2017) permettent de s'affranchir d'une dissémination temporelle clinique ou radiologique en cas de présence de bandes oligoclonales. (6)

Les critères diagnostiques 2017 de SEP sont les suivants : Présence d'un premier événement clinique démyélinisant inflammatoire avec une dissémination spatiale correspondant à la présence d'au moins 2 lésions inflammatoires de taille supérieure à 3 mm et de localisation différente (corticale ou juxtacorticale, périventriculaire, fosse postérieure ou moelle) et une dissémination temporelle pouvant correspondre à une deuxième poussée, la présence d'une lésion rehaussée par le gadolinium, de bandes oligoclonales à la ponction lombaire ou d'une nouvelle lésion sur une IRM de contrôle, quel que soit le délai par rapport à la première IRM.

Clinical Presentation	Additional Data Needed for Diagnosis
≥ 2 clinical attacks and objective evidence of ≥ 2 lesions	None
≥ 2 clinical attacks and objective evidence of 1 lesion	DIS: an additional attack implicating a different CNS site OR by MRI ^a
1 clinical attack and objective clinical evidence of ≥ 2 lesions	DIT: an additional clinical attack OR by MRI ^b OR CSF-specific oligoclonal bands
1 clinical attack and objective evidence of 1 lesion	DIS: an additional clinical attack implicating a different CNS site OR by MRI ^a OR DIT: an additional clinical attack OR by MRI ^b OR CSF-specific oligoclonal bands

Tableau 2 : les critères de McDonald 2017, reproduit d'après 2017 revisions of the McDonald criteria, Lancet Neurology, Alan J et al (6)

L'évolution des critères diagnostiques a permis de réduire de façon importante le délai diagnostique au fil des années dans la sclérose en plaques. En effet, l'étude de Marrie et al (88) rapportait une différence de délai entre le début des symptômes et le diagnostic de 7,2 ans en 1980-1984 à 0,63 ans en 2000-2004. Une retrospective basée sur une cohorte de patients CIS en Barcelone entre 1994 et 2020 (Tintore et al, (89)) rapportait également une diminution du délai médian entre CIS et diagnostic de sclérose en plaques et entre CIS et initiation du traitement, de 77% et 82% respectivement entre les critères de Poser et de McDonald 2017.

B. Pourquoi instaurer rapidement un traitement de fond dans la sclérose en plaques

Dans la SEP, il existe une composante inflammatoire et une composante neurodégénérative survenant de façon simultanée. Il existe une part bruyante de la maladie avec la survenue de poussées cliniques, dont la récupération reflète les capacités de réserve cérébrale et une part silencieuse avec des dommages sub cliniques. L'étude des neurofilaments à chaîne légère (NfL) dans la SEP, retrouvant des niveaux élevés plusieurs années avant la présentation clinique suggère que le dommage neurologique débute dans les phases précoces de la maladie, avant les manifestations cliniques. (90).

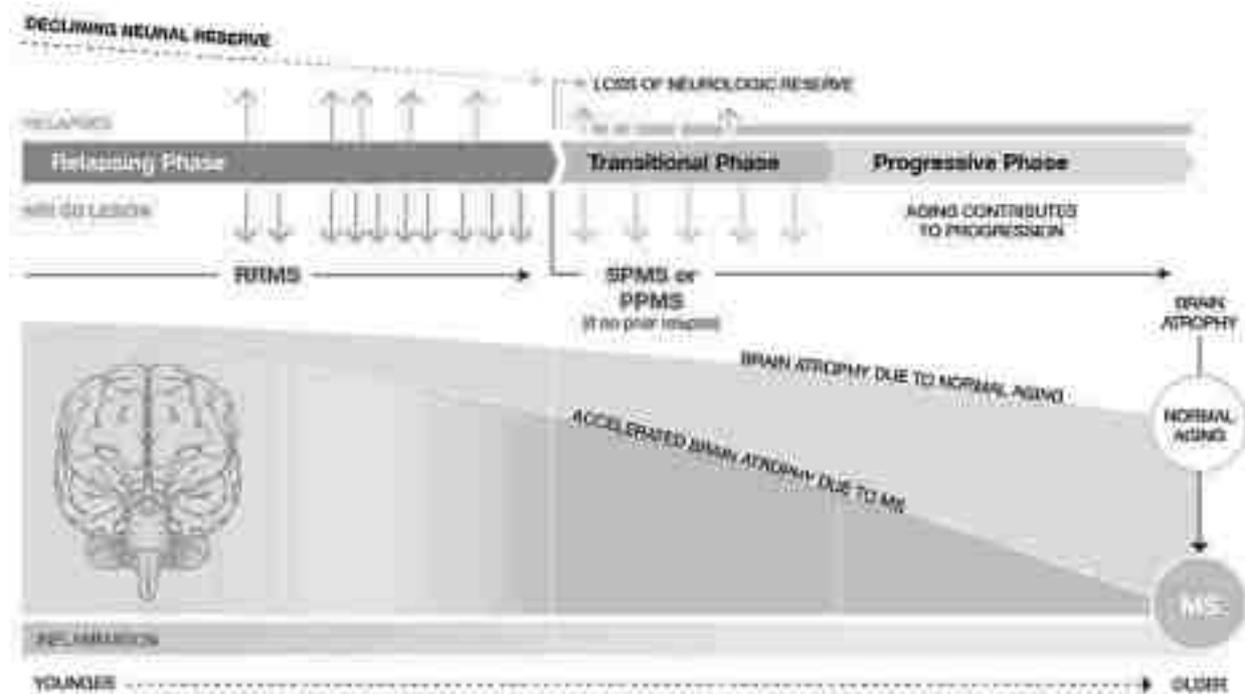


Figure 4 : Histoire naturelle de la SEP, d'après Freeman et al. CNS Drugs 2022 : High-Efficacy Therapies for Treatment - Naïve Individuals with Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis (4)

On retrouve précocement dans l'évolution de la maladie à l'IRM cérébrale des prises de contraste, environ 7 à 10 fois plus souvent qu'une activité clinique (91). Avec des techniques IRM avancées, des anomalies dans la substance blanche et grise ont pu être observées en l'absence de lésions focales à l'IRM conventionnelle.

Par ailleurs, une atrophie cérébrale a été observée chez des patients RIS et donc asymptomatiques et chez des patients CIS (80). Les deux phénomènes sont interreliés et peuvent conduire progressivement à un handicap permanent en lien avec la destruction axonale et la démyélinisation. L'objectif de l'initiation rapide d'un traitement est donc de minimiser l'inflammation précoce et le dommage axonal pouvant conduire au handicap irréversible.

Les traitements actuellement disponibles ciblent l'inflammation. La fenêtre optimale afin de prévenir le handicap sur le long terme correspond à la phase précoce de la maladie, avec pour objectif de ralentir l'accumulation de lésions cérébrales, diminuer le nombre de poussées et prévenir le handicap résultant des séquelles de poussées et de la progression de la maladie.

Ceci suggère donc la mise en place précoce d'un traitement de fond. En effet, les données récentes dans la littérature sont en faveur d'un impact favorable sur le pronostic de la mise en place rapide d'un traitement de fond.

Plusieurs études ont notamment étudié le bénéfice de la mise en route d'un traitement chez les patients CIS, selon les critères de l'époque, qui pourraient correspondre pour la plupart à un diagnostic de SEP avec un seul événement clinique selon les critères diagnostiques actuels. Parmi elles, les études pivots randomisées contrôlées BENEFIT (92), et CHAMPS (93), retrouvaient un risque réduit de développer une sclérose en plaques jusqu'à 50% chez les patients CIS traités par interféron beta. Les études sur l'acétate de glatiramère et le teriflunomide, PreCISe (94) et TOPIC (95), retrouvaient également un risque réduit de conversion en sclérose en plaques jusqu'à 45% chez les patients CIS traités. Une revue de

la littérature sur les patients CIS traités mentionnait une réduction de 40% d'une progression du handicap à 3 ans chez les patients traités précocement par interféron beta par rapport à une initiation plus tardive d'un traitement. (96)

D'autres données de la littérature sont en faveur du bénéfice d'un traitement précoce, notamment l'étude de Kavaliunas et al (97) portant sur 639 patients avec un diagnostic SEP entre 2001 et 2007 qui retrouvait deux fois plus de risques d'atteindre un EDSS 4.0 si le traitement était introduit après 3 ans, par rapport à une introduction dans la première année et des Registres Danois portant sur 3795 patients (98), retrouvant que les patients traités entre deux et huit ans atteignaient un EDSS à 6 plus rapidement et un décès plus rapide par rapport aux patients traités dans les deux ans.

L'évolution des critères diagnostiques a réduit les délais diagnostiques dans la SEP sur les périodes plus récentes permettant ainsi une introduction plus rapide d'un traitement de fond. L'étude de Tintore et al (89) a analysé le pronostic selon l'évolution des critères diagnostiques et a trouvé une probabilité d'atteindre un score EDSS ≥ 3 inférieure chez les patients du même âge diagnostiqués sur des périodes diagnostiques plus récentes. (hazard ratio ajusté (aHR) 0.47 (95% intervalle de confiance 0.24–0.90) pour McDonald 2001, aHR 0.25 (0.12–0.54) pour McDonald 2005, aHR 0.30 (0.12–0.75) pour McDonald 2010, et aHR 0.07 (0.01–0.45) pour McDonald 2017). En comparant le groupe de patients traités tôt (c'est-à-dire avant la 2^{ème} poussée) avec les patients traités tard (après une 2^{ème} poussée), il existait une probabilité d'atteindre un EDSS ≥ 3 inférieure (aHR 0.53 (0.33–0.85), avec une médiane entre CIS et le 1^{er} traitement de 5,9 (3,4-8,5) mois dans le groupe de patients traités tôt versus 23.8 (10–44.5) mois dans le groupe de patients traités tardivement.

Il existe donc un bénéfice favorable probable sur le pronostic à long terme de cette diminution du délai avant la mise en place du traitement de fond, sous réserve d'autres facteurs.

V. Prescrire un traitement de haute efficacité

A. Concept de NEDA

Les exigences en termes de contrôle de la maladie sont de plus en plus importantes, avec l'émergence du concept de NEDA (no evidence of disease activity), proposé en tant que marqueur de réponse au traitement dans la SEP-RR.

Initialement, l'objectif thérapeutique visait à réduire le nombre de poussées, avec une éventuelle escalade thérapeutique en cas de nouvelle poussée.

Plus récemment, cette attitude est remise en question avec l'idée que les poussées cliniques ne constituent pas un indicateur suffisant de l'activité de la maladie. En effet, l'inflammation ne se manifeste pas toujours par des manifestations cliniques et peut être silencieuse, se manifestant uniquement par des modifications de l'IRM cérébrale. C'est ainsi qu'émerge le concept de NEDA, visant à cibler également l'activité silencieuse de la maladie.

L'objectif est de traiter les patients ayant une sclérose en plaques RR de façon à ce qu'il n'y ait pas de poussées, pas d'aggravation de l'EDSS et pas de nouvelles lésions à l'IRM cérébrale. Ceci correspond à un NEDA-3. Certaines études ajoutent également l'atrophie cérébrale, voire la normalisation des neurofilaments dans le LCR, ce qui correspond respectivement à un NEDA-4 ou un NEDA-5. Cet objectif étant parfois difficile à atteindre,

le concept de MEDA (minimal evidence of disease activity) a également été proposé, sans définition précise. Une étude rétrospective (99) avait proposé une définition similaire au NEDA mais avec la possibilité d'intégrer les patients ayant une activité IRM précoce avec apparition d'une ou deux nouvelles lésions T2, en l'absence de nouvelles prises de contraste ou de nouvelles poussées, et retrouvait des résultats comparables au NEDA sur la progression du handicap.

Dans une méta-analyse de 5 études sur 1000 patients (100), la prévalence de NEDA-4 était de 4.2% à 13.9% sous interféron beta et 24.9% à 25.1% sous fingolimod. Il existait environ 2 fois moins de handicap à long terme (à 6 ans) chez les patients ayant atteint un NEDA-4 à 1-2 ans par rapport à l'EDA-4. Il n'y avait pas de différence significative entre NEDA-4 et NEDA-3 dans les analyses comparatives.

B. Effets indésirables associés aux traitements de haute efficacité

Les traitements de fond dans la sclérose en plaques ont des mécanismes d'action variables, mais tous modulent et interfèrent avec la réponse immunitaire du patient, ce qui a pour conséquence une majoration du risque infectieux, pouvant être plus ou moins important selon la classe thérapeutique.

Des études randomisées ont retrouvé un risque infectieux plus important chez les patients traités par traitements de haute efficacité, notamment avec l'utilisation du natalizumab et du fingolimod par rapport au placebo ou aux traitements d'efficacité modérée (interféron beta, acétate de glatiramère notamment).

Il existe entre autres une majoration du risque de LEMP chez les patients traités par natalizumab, et un risque augmenté d'herpès, chez les patients traités par fingolimod par exemple. L'ocrelizumab a été associé à un risque plus élevé d'infections respiratoires par rapport à l'interferon beta et le placebo (44) (101).

Une étude publiée en 2019 (42), se basant sur un registre national en Suède entre 2011 et 2017 portant sur 6421 patients ayant une SEP et une cohorte de 42645 individus sains en comparaison a étudié le risque infectieux en lien avec l'utilisation de traitements d'efficacité modérée et de haute efficacité. Le taux brut d'infections sévères, avec nécessité d'hospitalisation était supérieur chez les patients traités par interferon beta ou acétate de glatiramère par rapport à la population générale (taux d'incidence 8.9 [95% IC, 6.4-12.1] vs 5.2 [95% IC, 4.8-5.5] par 1000 personnes-années), et encore plus élevé chez les patients traités par fingolimod (taux d'incidence, 14.3 [95% IC, 10.8-18.5] par 1000 personnes-années), natalizumab (taux d'incidence, 11.4 [95% IC, 8.3-15.3] par 1000 personnes-années), et rituximab (taux d'incidence, 19.7 [95% IC, 16.4-23.5] par 1000 personnes-années). Il existait un risque supérieur d'infection chez les patients traités par rituximab par rapport à l'interféron beta et l'acétate de glatiramère en analyse multivariée. Ces différences n'étaient pas retrouvées pour le fingolimod ou le natalizumab.

Par ailleurs, il est également décrit, concernant les traitements de haute efficacité, une majoration du risque d'anomalies hématologiques, d'affections malignes, d'auto immunité secondaire, d'évènements neurovasculaire et de tératogénicité selon les classes médicamenteuses (49).

L'utilisation des traitements de haute efficacité doit donc reposer sur une évaluation du bénéfice risque.

C. Vers une stratégie de la mise en place rapide d'un traitement de haute efficacité

Plus récemment, il est suggéré dans la littérature, qu'introduire plus précocement un traitement de haute efficacité aurait un impact favorable sur le pronostic, quel que soit le profil du patient. En effet, plusieurs études observationnelles rétrospectives sur des registres de patients suggèrent un impact favorable sur le pronostic de la mise en place rapide d'un traitement de haute efficacité.

Une étude publiée dans le Lancet en 2020 (102) sur un registre de 544 patients avec une SEP-RR comparant des patients recevant un traitement de haute efficacité tôt (dans les 2 ans) versus plus tardivement (dans les 4 à 6 ans) après le premier symptôme, retrouvait un EDSS (à 6-10 ans après le début des symptômes) plus bas chez les patients traités plus tôt avec un traitement de haute efficacité. (score EDSS 2,2 (SD 1,6) VS 2,9 (SD 1,8) à 6 ans de suivi et 2,3 (SD 1,8) vs 3,5 (SD 2,1) à 10 ans avec une différence de -0,98 (95%CI -1,51 à -0,45 ; $p < 0,0001$, ajusté sur la proportion de temps sous n'importe quel traitement de fond).

De même, une étude publiée dans le JAMA en 2019 (103) sur un registre de 592 patients en vie réelle, s'étendant sur 19 ans comparant les patients traités tôt par traitement de haute efficacité comparé à une approche d'escalade thérapeutique, a décrit une augmentation moyenne du score EDSS à 5 ans plus important chez les patients ayant bénéficié d'une escalade thérapeutique comparé à la mise en place d'un traitement de haute efficacité précoce (1.2 [1.5] vs 0.3 [1.5]), même après ajustement sur l'âge, le sexe, et l'année de début du traitement. ($\beta = -0.85$; 95% CI, -1.38 to -0.32; $P = 0.002$). Ces données sont d'autant plus pertinentes dans la mesure où les patients sélectionnés pour recevoir un traitement de

haute efficacité de façon précoce ont des facteurs de risque cliniques et radiologiques de progression vers un handicap.

L'approche actuelle, consistant à sélectionner les patients à risque de progression du handicap sur des critères cliniques et radiologiques pour un traitement d'emblée très actif et la réalisation d'une escalade thérapeutique chez les patients moins à risque, avec surveillance, tend donc à être remise en question par ces données récentes de la littérature. (103) (102) En effet, il est suggéré une supériorité d'une approche avec mise en place précoce d'un traitement de haute efficacité par rapport à une approche d'escalade thérapeutique, d'autant que le haut risque d'effets secondaires associé à ces traitements n'est plus évident, avec de bon profils de tolérance de certains traitements de haute efficacité plus récents (104).

Cependant, la commission souligne qu'à ce jour il n'existe aucune donnée robuste validant l'intérêt thérapeutique et la sécurité d'utilisation d'une stratégie d'induction par rapport à une stratégie d'escalade (commission de transparence de la haute autorité de santé 2020 (105)).

Deux études randomisées contrôlées sont actuellement en cours afin d'étudier le bénéfice d'une stratégie thérapeutique plus agressive avec la mise en route précoce d'un traitement de haute efficacité : TREAT-MS (TRaditional versus Early Aggressive Therapy for MS) (106). qui évalue chez des patients à haut et à bas risque d'évolution vers un handicap, si le risque de handicap à moyen terme est influencé par la mise en place d'un traitement d'efficacité modérée versus un traitement de haute efficacité précocement, et d'évaluer

parmis les patients estimés à bas risque d'évoluer vers un handicap, ayant débuté un traitement d'efficacité modérée, si le risque de handicap à moyen terme est différent selon qu'un switch est réalisé vers un traitement de haute efficacité versus un autre traitement d'efficacité modérée lors d'une nouvelle poussée. L'étude DELIVER-MS (Determining the Effectiveness of earLy Intensive Versus Escalation approaches for the treatment of Relapsing-remitting MS) (107) cherche également à étudier le bénéfice d'un traitement de haute efficacité précoce sur le pronostic.

VI. Objectif de l'étude

L'objectif principal de notre étude était d'étudier l'évolution des pratiques de prescription des traitements de fond chez les patients avec une SEP-RR naïfs de tout traitement selon l'activité des neurologues (activité libérale, hospitalière ou en centre expert), entre 2007 et 2022.

Un objectif secondaire était de comparer le délai avant mise en place d'un traitement de haute efficacité entre les différentes périodes étudiées et en fonction du mode d'activité des neurologues.

VII. Article

Evolution des prescriptions des traitements de fond de la sclérose en plaques rémittente-récurrente en Alsace: une étude observationnelle en vie réelle

Résumé

Introduction: L'évolution de l'arsenal thérapeutique, des critères diagnostiques et des recommandations concernant le traitement dans la sclérose en plaques (SEP) ont conduit à une modification des pratiques des neurologues concernant la prescription d'un traitement de fond dans cette maladie. Notre étude s'intéresse à l'évolution des prescriptions d'un traitement de fond dans la SEP rémittente-récurrente (RR) par les neurologues ayant une activité libérale, hospitalière ou en centre expert, entre 2007 (apparition du Natalizumab) et 2022 (pratique actuelle).

Méthodes: Nous avons réalisé, à l'aide de la base de données EDMUS, une étude rétrospective multicentrique, descriptive concernant la prescription d'un traitement de fond chez des patients ayant une SEP RR en Alsace, ayant débuté entre janvier 2007 et juillet 2022 et dont une IRM cérébrale était disponible dans les 6 mois après le début de la maladie. Les traitements suivants étaient considérés comme de haute efficacité: fingolimod, cladribine, rituximab, ocrelizumab, ofatumumab et natalizumab.

Résultats: Dans notre étude, portant sur 1218 patients, concernant le 1er traitement de fond de la SEP, le délai de prescription est passé d'environ 1 an à moins de 4 mois de 2007 à 2010 et la période la plus récente de 2018 à 2022. Il existait une proportion de traitements de haute efficacité plus élevée sur la période récente par rapport aux périodes antérieures, avec une modification du profil des patients recevant d'emblée un traitement de fond de haute efficacité, plus âgés et moins sévères sur

le plan clinique sur la période plus récente. Ces différences étaient plus marquées chez les neurologues pratiquant une activité en centre expert ou en hospitalier par rapport aux neurologues exerçant une activité libérale.

Conclusion :

La prescription d'un traitement de fond dans la SEP s'est modifiée entre 2007 et 2022 avec un délai avant le premier traitement plus court, une proportion plus élevée de patients recevant d'emblée un traitement de fond de haute efficacité et un profil de ces patients modifié. Ces changements étaient plus marqués concernant les prescriptions réalisées par les neurologues du centre expert et en hospitalier par rapport aux neurologues libéraux.

1. Introduction

L'arsenal thérapeutique dans la SEP-RR a fortement évolué sur les dernières années avec actuellement plus de 15 traitements d'efficacité et de modalités d'administration différentes. Cette évolution est notamment marquée par l'apparition du natalizumab en 2007, l'un des premiers traitements de fond de haute efficacité (DMT HE) prescrit dans la SEP, puis des traitements par voie orale avec le fingolimod en 2012 et les fumarates et le teriflunomide en 2014-2015, puis les anticorps monoclonaux anti-CD20 en 2018-2020.

L'évolution des critères diagnostiques et l'avènement de l'IRM cérébrale en routine clinique ont permis de réduire les délais diagnostiques dans la SEP et donc de la mise en place du 1er DMT. (1)
La diminution du délai de prescription est également motivée par les données récentes de la littérature en faveur d'un bénéfice sur le pronostic du handicap de cette attitude (2)

Les exigences en termes de contrôle de la maladie se majorent, avec l'émergence du concept de NEDA (*no evidence of disease activity*), proposé en tant que marqueur de réponse au traitement dans

la SEP-RR, visant à cibler également l'activité silencieuse de la maladie, avec pour objectif l'absence de poussées, d'aggravation de l'EDSS ou de nouvelles lésions à l'IRM cérébrale (NEDA-3). Il existerait un impact pronostique favorable sur la progression du handicap à long terme chez ces patients (3,4) et celui-ci serait plus souvent atteint chez les patients recevant un DMT HE. Ce bénéfice est tout de même à contrebalancer avec les risques des DMT HE, notamment sur le plan infectieux avec par exemple un risque d'infections respiratoires plus élevé avec les anti-CD20, et le risque de LEMP chez les patients traités par natalizumab. (5,6)

L'approche actuelle consiste à sélectionner les patients à risque de progression du handicap sur des critères cliniques et radiologiques pour un traitement d'emblée très actif et la réalisation d'une escalade thérapeutique chez les patients moins à risque, avec surveillance.

Cette approche tend cependant à être remise en question par des études récentes sur des registres de patients (7-9) ayant trouvé un risque supérieur de progression vers un handicap chez les patients traités plus tardivement par un traitement de haute efficacité.

L'objectif de notre étude était d'étudier l'évolution des prescriptions d'un traitement de fond dans la SEP-RR par les neurologues ayant une activité libérale, hospitalière ou en centre expert, entre 2007 et 2022.

2. Méthodes

2.1 Patients

Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique (en Alsace, France), observationnelle descriptive de vie réelle.

Nous avons recueilli l'ensemble des données des patients ayant une sclérose en plaques rémittente récurrente en Alsace entre le 1er janvier 2007 et le 15 juillet 2022, dont le suivi était effectué soit par un neurologue en libéral, correspondant à un professionnel indépendant, en centre expert ou en hospitalier (hôpital en périphérie ou neurologue exerçant au CHU mais ne faisant pas partie du centre expert).

Les patients étaient inclus s'ils avaient reçu un traitement de fond pour la sclérose en plaques entre le 1er janvier 2007 et le 15 juillet 2022 et si une IRM cérébrale était disponible dans les 6 mois après le début de la maladie.

Les patients étaient exclus de l'étude s'il existait des données manquantes concernant la nature du 1er traitement prescrit. A noter qu'aucun patient répondant aux critères d'inclusion n'avait été mis d'emblée sous traitement par Mitoxantrone ou Lemtrada. Ces traitements ont cependant été pris en compte dans l'analyse de survie du temps avant mise sous traitement de haute efficacité.

2.2. Recueil de données

Nous avons extrait les données à partir de la base de données EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis) locale (10) chez les patients ayant une sclérose en plaques RR entre 2007 et 2022 en Alsace concernant leur âge et sexe, date de début de la maladie et des données sur la sévérité de celle-ci (Expanded Disability Status Scale EDSS, poussées).

Nous avons également extrait des informations concernant l'imagerie réalisée: date de la première IRM et ses caractéristiques lorsque disponibles: présence de lésion supra-tentorielle, infra-tentorielle, médullaire, prise de contraste de gadolinium, nombre de lésions (> 9 ou < 9). A partir de ces données nous avons déterminé le nombre de territoires atteints chez chaque patient parmi les territoires: supratentoriel (PV/JC), infratentoriel et médullaire.

Finalement, nous avons également extrait les informations concernant les traitements prescrits et leur date de prescription ainsi que les informations concernant les neurologues les ayant prescrits afin de déterminer l'activité exercée par ceux-ci (centre expert, hospitalière ou libérale).

2.3. Périodes étudiées

Nous avons choisi de débiter l'étude en 2007 en raison de l'apparition du Natalizumab dans cette période.

Pour l'analyse du temps avant le 1er traitement, nous avons choisi de séparer les périodes selon la publication des critères diagnostiques (McDonald 2005, McDonald 2010 et McDonald 2017) en

supposant un impact sur les délais diagnostiques à partir de l'année suivant leur publication. Les périodes étudiées correspondaient donc à 2007-2010, 2011-2017 et 2018-2022.

Pour l'étude des proportions de DMT HE en tant que 1er traitement et du profil des patients recevant d'emblée un DMT, les périodes ont été séparées de la façon suivante: 1ère période du 01/01/2007 au 31/12/2011, débutant avec l'apparition du natalizumab et précédant l'apparition du fingolimod, deuxième période du 1/01/2012 au 31/12/2014 précédant l'apparition des fumarates et du teriflunomide (DMT EM par voie orale). La 3ème période étudiée s'étend du 01/01/2015 au 31/12/2018 et précède l'apparition des anti-CD20 par voie IV. Finalement, la 4ème période s'étend du 01/12/2019 à 15/07/2022 (pratique actuelle).

2.4. Statistiques

Pour la réalisation des analyses statistiques, nous avons utilisé le logiciel Pvalue.io. (11)

Les analyses univariées ont été réalisées à l'aide de test de Fischer et Chi2 pour les variables qualitatives, des tests Anova, Kruskal Wallis et Welch pour les variables quantitatives exprimées en moyenne (écart type) et du test de Mann Whitney pour les variables quantitatives exprimées en médiane (intervalles interquartiles). Les analyses de survie ont été réalisées à l'aide du test de Logrank. Les coefficients de corrélation ont été réalisés à l'aide du test de Spearman.

Pour les analyses multivariées, Nous avons sélectionné les variables d'ajustement potentielles parmi l'ensemble des variables recueillies de telle manière à ce qu'il y ait moins de 20% des patients avec une donnée manquante ou les variables ayant moins de 5% de valeurs manquantes.

Il existait des données manquantes (> 20%) concernant les caractéristiques de l'IRM cérébrale, notamment la présence de lésion infra-tentorielle ou médullaire, la prise de contraste et le nombre de lésions. Ces données n'ont donc pas pu être utilisées dans les analyses multivariées. Nous avons cependant inclus aux analyses le nombre de territoires atteints chez chaque patient parmi les 3

territoires: supratentorial (PV/JC), médullaire et infratentorial, avec suffisamment de données pour être inclus dans les analyses multivariées.

3. Résultats

Nous avons analysé les prescriptions réalisées par les neurologues chez 1218 patients.

Les principales caractéristiques concernant les patients recevant leur premier traitement dans la SEP dans notre étude figurent dans le tableau 1.

3.1. Temps avant 1^{er} DMT

Les délais avant la mise en place d'un 1^{er} DMT ont diminué (Figure 3) avec une médiane passant de 11.7 [6.64 - 35.3] en 2007-2010 à 8.25 [4.48 - 16.9] en 2011-2017 et 3.76 [2.27 - 7.15] en 2018-2022 (figure 3).

En analyse multivariée (table 2), les délais étaient significativement diminués entre les différentes périodes avec des coefficients à -13.9 [-17.2; -10.3] et -7.74 [-11.3; -4.23] en comparant 2007-2010 avec 2018-2022 et 2011-2017 respectivement (table 2). Il n'y avait pas de différence significative des délais de prescription entre activité libérale, hospitalière ou centre expert en analyse multivariée.

On retrouvait par ailleurs une diminution significative du délai avant le 1^{er} traitement avec le nombre de territoires atteints et l'augmentation de l'EDSS. L'âge et le sexe n'était pas associés significativement à une modification de ce délai. Il existait également une corrélation entre le nombre de poussées avant 1^{er} traitement et le délai avant prescription du 1^{er} traitement, mais il existe un biais, d'une part en raison du risque d'augmenter le nombre de poussées avec le délai de traitement, mais également en lien avec le fait que deux poussées étaient nécessaires pour poser le diagnostic de SEP ou pour introduire un traitement de fond avec les anciens critères diagnostiques, alors qu'une poussée suffit avec les critères récents.

3.2. Prescription du 1^{er} DMT : tous les DMT, DMT HE d'emblée et survie DMT HE

3.2.1. Prescription d'un 1er DMT selon les années

Concernant la première prescription d'un DMT dans la sclérose en plaques entre 2007 et 2022 (figure 1 et 2), nous remarquons une diminution progressive de la proportion de traitements injectables, particulièrement marquée entre 2013 et 2015 avec une diminution nette des prescriptions d'interferon beta, laissant place aux traitements par voie orale, notamment le fingolimod à partir de 2012, puis le tériflunomide et les fumarates en 2014. Il existe une augmentation secondairement des prescriptions de traitements par voie injectable vers 2019 avec l'apparition des anti-CD20. Nous remarquons également une augmentation progressive de la proportion de traitements de haute efficacité avec l'apparition du natalizumab, du fingolimod puis des anti-CD20 et de l'ofatumumab plus récemment. Ces tendances semblent plus ou moins superposables selon l'activité hospitalière, libérale ou en centre expert, avec une place tout de même plus importante des traitements de plateforme par voie orale en libéral dans les années plus récentes par rapport à l'activité hospitalière ou centre expert.

3.2.2. Proportion de mise sous traitement de haute efficacité d'emblée

Concernant le 1er traitement prescrit par les neurologues, la proportion de traitements de haute efficacité a augmenté sur les périodes plus récentes en passant de 7,3% en 2007-2011, 13% en 2012-2014 et en 2015-2018 à 38% en 2019-2022 dans notre étude (table 1). Il existait également une augmentation des proportions de patients d'emblée sous traitement de haute efficacité dans les différents sous-groupes selon activité, de façon plus importante en centre expert et en hospitalier par rapport à l'activité libérale. Sur la période récente (2019-2022), les proportions de traitement de haute efficacité en tant que 1er traitement étaient de 45, 42 et 18% en centre expert, hospitalier et libéral respectivement.

Il existait des différences significatives en analyse multivariée entre les différentes périodes (figure 4) en ajustant sur activité, EDSS, âge, sexe, nombre de territoires, nombre de poussées avant 1er

traitement avec un OR à 2,49 [1,38;4,49], 3,38 [1,91;5,99] et 17,8 [9,88 ; 32,1] entre 2007-2011 et 2012-2014, 2015-2018 et 2019-2022 respectivement. Par rapport à une activité en centre expert, il y avait une proportion significativement inférieure de patients d'emblée sous traitement de HE en libéral. Les proportions étaient similaires en activité hospitalière.

La proportion augmentait également significativement avec l'EDSS et le nombre de poussées avant le 1er traitement.

3.2.3. Délai avant mise en place d'un traitement de haute efficacité: analyse de survie

Concernant le temps avant la mise en place d'un premier traitement de haute efficacité, nous avons réalisé des analyses de survie (figure 5). Le délai avant mise en place d'un traitement de haute efficacité était diminué de façon significative sur les périodes plus récentes avec des hazard ratio à 1,7 [1,25;2,05], 3,09 [2,41 ; 3,97] et 9,98 [7,3 ; 13,6] entre les périodes 2007-2011 et 2012-2014, 2015-2018 et 2019-2022 (figure 6). Le délai avant mise sous traitement HE était significativement plus long en libéral par rapport à une activité en centre expert et en hospitalier.

3.3. Evolution du profil du patient DMT HE d'emblée

En comparant le profil des patients recevant d'emblée un traitement de haute efficacité (table 3), les patients étaient plus âgés sur la période plus récente 2019-2022 (moyenne 36.2 vs 31,9 en 2007-2011). Ces patients avaient un EDSS plus bas : (1,72 en 2019-2022 vs 2,41 en 2007-2011 et un nombre de poussées avant le 1er traitement moins important, de façon significative avec une moyenne de 1.33 poussées en 2019-2022 vs une moyenne de 3,03 poussées avant premier traitement en 2019-2022.

Nous avons peu de données concernant l'imagerie, mais le profil radiologique des patients recevant d'emblée un traitement de haute efficacité ne semblait pas modifié sur les périodes plus récentes concernant la charge lésionnelle, le nombre de territoires, la prise de contraste gadolinium et la présence de lésion infratentorielle, supratentorielle (JV/PV) ou médullaire.

Ces tendances étaient similaires lorsqu'elles étaient analysées uniquement en centre expert, hospitalier ou en libéral.

4. Discussion

Dans notre étude observationnelle, nous avons mis en évidence une modification dans les pratiques des neurologues avec des délais avant prescription d'un premier DMT et d'un traitement de haute efficacité plus court ainsi qu'une augmentation des proportions de traitement de haute efficacité en tant que premier traitement.

Parallèlement à la modification des critères diagnostiques dans la SEP, permettant de réduire les délais diagnostiques, et les recommandations de la littérature suggérant un meilleur pronostic en cas de mise en place rapide d'un traitement, les délais de prescription du 1er traitement ont diminué dans la SEP. Dans notre étude, le délai médian avant la mise en place d'un 1er traitement est passé d'environ un an à moins de quatre mois. De façon comparative, une étude rétrospective de de Tintore et al (1) retrouvait un délai entre CIS et l'initiation du traitement de 35,8 mois durant les critères de Poser, 18,2 mois durant les critères McDonald 2001, 7,1 mois durant les critères Mc Donald 2005, 7,6 mois durant les critères Mc Donald 2010 et 6,6 durant les critères Mc Donald 2017. Le délai jusqu'au premier traitement était plus court dans notre étude avec les critères actuels par rapport à l'étude de Tintore et al.

Il existe un impact favorable sur le pronostic à long terme de cette diminution du délai avant la mise en place d'un traitement de fond, sous réserve d'autres facteurs. (12)

Les délais de prescription étaient plus longs en activité libérale par rapport à une activité hospitalière ou centre expert, sans différence significative en analyse multivariée. Ces différences sont potentiellement expliquées par le profil différent du patient consultant en libéral.

Concernant la mise en place d'un traitement de haute efficacité dans notre étude, la proportion de patients recevant d'emblée un traitement de haute efficacité était plus élevée avec des proportions allant de 7,3% en 2007-2011 à 38% en 2019-2022. Ces différences étaient plus marquées en centre expert et en hospitalier par rapport à l'activité libérale. En effet, sur la période récente dans notre étude (2019-2022), les proportions de traitement de haute efficacité en tant que 1er traitement étaient de 45%, 42% et 18% en centre expert, hospitalier et libéral respectivement.

Dans notre étude, il y avait une probabilité environ 10 fois plus élevée d'être mis sous traitement HE en 2019-2022 par rapport à 2007-2011. Il existait également des différences entre l'activité libérale et l'activité hospitalière ou en centre expert avec une probabilité environ 1,7 fois plus élevée d'être mis sous DMT HE par rapport à l'activité libérale.

Comparativement, une étude récente (Spelman et al, 2021) (13) portant sur le 1er traitement de 4861 patients entre 2013 et 2019 de registres Danois et Suédois, ayant des attitudes thérapeutiques différentes, a retrouvé une proportion de 7,6% de traitement de haute efficacité chez les danois et 34,5% chez les suédois (souvent, Rituximab hors AMM), ce qui est comparable aux proportions que nous avons retrouvé dans notre étude, sur la période plus récente (2019-2022) en activité hospitalière et centre expert.

La stratégie suédoise était associée à une réduction de 29% du taux de handicap par rapport à la stratégie danoise, avec une réduction 24% et 25% d'atteindre un EDSS à 3 et 4 respectivement. De façon similaire, une étude plus récente (14) comparant un registre suédois et un registre de république Tchèque, avec des proportions de traitement de haute efficacité en tant que 1er traitement de 42% et 3,8% respectivement, retrouvait dans les registres suédois un risque d'atteindre un EDSS à 4 réduit de 26%, un risque de nouvelle poussée réduit de 66% et une probabilité trois fois plus élevée d'amélioration du handicap. Ces données pourraient suggérer un impact favorable de l'utilisation d'emblée d'un traitement de haute efficacité, bien que nous n'ayons pas d'informations sur

d'éventuels switch avec escalade thérapeutique chez les patients ayant reçu un DMT de plateforme en tant que 1er traitement.

D'autres études récentes publiées en 2019-2020 (Jama, Lancet) (7-9) suggèrent également un impact favorable en termes de pronostic sur le handicap de cette attitude thérapeutique, d'emblée agressive, par rapport à une approche d'escalade thérapeutique, qui tend actuellement à être remise en question. Les études prospectives TREAT-MS TRaditional versus Early Aggressive Therapy for MS (15) et DELIVER-MS Determining the Effectiveness of earLy Intensive Versus Escalation approaches for the treatment of Relapsing-remitting MS (DELIVER-MS) (16) sont en cours afin de déterminer s'il existe un bénéfice réel à cette approche.

Dans notre étude, nous avons également pu observer que le profil des patients recevant d'emblée un traitement de haute efficacité s'est modifié. D'une part, ces patients sont moins sévères sur le plan clinique sur la période plus récente avec un EDSS plus bas sur la période plus récente et un nombre de poussées avant le premier traitement significativement plus bas.

Nous constatons d'autre part que l'âge des patients recevant un traitement de haute efficacité en tant que 1er traitement a évolué avec des patients plus âgés sur la période plus récente. Peu d'études ont évalué les DMT dans la sclérose en plaques chez le sujet plus âgé, avec peu de bénéfice démontré chez ces patients mais un risque supérieur de complications infectieuses sévères ou de néoplasie. (17,18) Ces patients ont tendance à évoluer plus rapidement vers le phénotype secondairement progressif de la maladie que les sujets plus jeunes.(19) Ceci explique l'augmentation des prescriptions des anticorps monoclonaux anti-CD20 en tant que 1er traitement chez ces patients plus âgés étant donné qu'il s'agit des premiers traitements ayant démontré une efficacité dans le phénotype progressif de la maladie.(20,21)

Etant donné les modifications du profil clinique des patient recevant d'emblée un traitement de haute efficacité dans notre étude, moins sévères, et les changements plus récents des critères motivant à initier d'emblée un traitement de haute efficacité (revenus à la baisse), nous nous attendions à retrouver

des différences dans les profils radiologiques de ces patients sur les périodes plus récentes. Cependant, nous n'avons pas mise en évidence de différence selon les périodes, sous réserve d'une quantité importante de données manquante et de données peu précises sur le nombre de lésions ($>$ ou $<$ 9).

Par ailleurs, la proportion de patients d'emblée sous traitement de haute efficacité était moins importante en activité libérale par rapport à un activité hospitalière ou centre expert, de façon significative en analyse multivariée (âge, sexe, EDSS, nombre de poussées avant le 1er traitement, nombre de territoires à l'IRM cérébrale). Ces différences ne s'expliquent donc pas uniquement par un profil moins sévère, du patient consultant en cabinet libéral.

Notre étude comportait des limites, notamment le caractère rétrospectif de l'étude. Il existait beaucoup de données manquantes concernant l'imagerie des patients, ne permettant pas d'inclure ces données dans les analyses multivariées. Il s'agissait d'une étude multicentrique, mais localisée en Alsace et pouvant donc être influencée par les pratiques locales. Par ailleurs, concernant le temps avant prescription du premier traitement de fond, celui-ci peut être influencé différemment selon l'activité, en fonction des délais et des modalités différents de consultation, non pris en compte dans notre étude.

5. Conclusion

La prescription d'un traitement de fond dans la SEP s'est donc modifiée entre 2007 et 2022 avec un délai avant le premier traitement ou la mise en place d'un traitement de haute efficacité plus court. La proportion de patients recevant un traitement de HE en tant que 1er traitement a augmenté et le profil de ces patients s'est modifié, moins sévères sur les périodes plus récentes, témoignant d'une modification de la stratégie thérapeutique pour la prescription d'un DMT par les neurologues. Ces changements étaient plus marqués concernant les prescriptions réalisées par les neurologues du centre expert et en hospitalier par rapport aux neurologues libéraux.

Table 1: Caractéristiques des patients recevant leur premier traitement dans la SEP dans notre étude

	All activity	MS center (n = 401)	Hospital (n = 414)	Private (n = 396)	n	p
Mean age at onset , (standard deviation)	33,4 (10,6)	31.8 (10.7)	33.8 (11.0)	34.5 (9.93)	1210	<0,01 ^a
EDSS, mean (standard deviation)	1,22 (1,42)	1.20 (1.40)	1.31 (1.44)	1.14 (1.41)	1172	0.27 [£]
Number of relapses : mean (standard deviation)	1,62 (0,882)	1.67 (0.972)	1.51 (0.752)	1.69 (0.907)	1210	< 0,01 ^a
Time before 1st treatment in months, mean (standard deviation)	15,6 (22,3)	15,5 (24,1)	14,1 (21,6)	17,5 (21,2)	1207	< 0,001 [£]
Female	72%	283 (71%)	307 (74%)	282 (71%)	872	0.48 [*]
High efficacy treatment	16%	83 (21%)	75 (18%)	36 (9,1%)	194	< 0,001 [*]
2007-2011	29 (7,3%)	9 (8,1%)	6 (5,2%)	14 (8,3%)		
2012-2014	32 (13%)	15 (23%)	11 (11%)	6 (7,1%)		
2015-2018	44 (13%)	15 (12%)	21 (20%)	8 (8,2%)		
2019-2022	89 (38%)	44 (45%)	37 (42%)	8 (18%)		
Disease modifying treatment, n						
Interferon	30%	91(23%)	127 (31%)	150 (38%)	368	< 0,001 [¥]
Acétate of glatiramere	20%	80 (20%)	85 (21%)	83 (21%)	248	-
Fumarate	18%	71 (18%)	77 (19%)	66 (17%)	214	-
Teriflunomide	15%	76 (19%)	50 (12%)	61 (15%)	187	-
Natalizumab	5,4%	21 (5.2%)	27 (6.5%)	17 (4.3%)	65	-
Fingolimob	4,7%	24 (6%)	22 (5.3%)	11 (2.8%)	57	-
Anti CD20 IV	4,6%	29 (7.2%)	20 (4.8%)	7 (1.8%)	56	-
Ofatumulab	1,2%	8 (2%)	6 (1.4%)	1 (0.25%)	15	-
Cladribine	0,0008%	1 (0.25%)	0 (0%)	0 (0%)	1	-
Infra tentorial lesion	61%	171 (64%)	179 (62%)	116 (55)	466	0.11 [*]
Supra tentorial lesion	95%	351 (95%)	372 (95%)	304 (94%)	1027	0.76 [*]
Gadolinium enhancement	54%	166 (60%)	175 (55%)	116 (48%)	457	0.016 [*]
At least 9 cerebral lesions	75%	189 (72%)	233 (77%)	173 (76%)	595	0.12 [*]
Medullar lesion	81%	91 (75%)	129 (75%)	105 (81%)	325	0.026 [*]
Number of areas						
1	50%	174 (46%)	186 (47%)	208 (57%)	571	
2	41%	172(46%)	167 (42%)	128 (35%)	470	
3	9,3%	32 (8,5%)	44 (11%)	30 (8,2%)	107	

Abbreviations: EDSS: expanded disability status scale

MS: multiple sclerosis.

Test ^{*}Chi2, ^aAnova, [£]Kruskal-Wallis, [¥]Fisher

Table 2 : temps avant 1er traitement : analyse multivariée

		Coefficients	p	global p
Period	2011-2017 vs 2007-2010	-7.74 [-11.3; -4.23]	<0.001	<0.001
	2018-2022 vs 2007-2010	-13.9 [-17.2; -10.3]	<0.001	-
Activity	Hospital vs MS center	-0.0118 [-2.70; 2.78]	1	1
	Private vs MS center	-0.496 [-3.28; 2.19]	0.72	-
Age		0.919 [-0.128; 1.98]	0.1	0.1
EDSS (+0,1)		-0.0925 [-0.178; -0.00788]	0.03	0.03
Gender	Male vs Female	0.313 [-2.17; 2.70]	0.8	0.8
Number of areas		-3.33 [-4.89; -1.83]	<0.001	<0.001
Number of relapses		9.26 [7.60; 11.1]	<0.001	<0.001

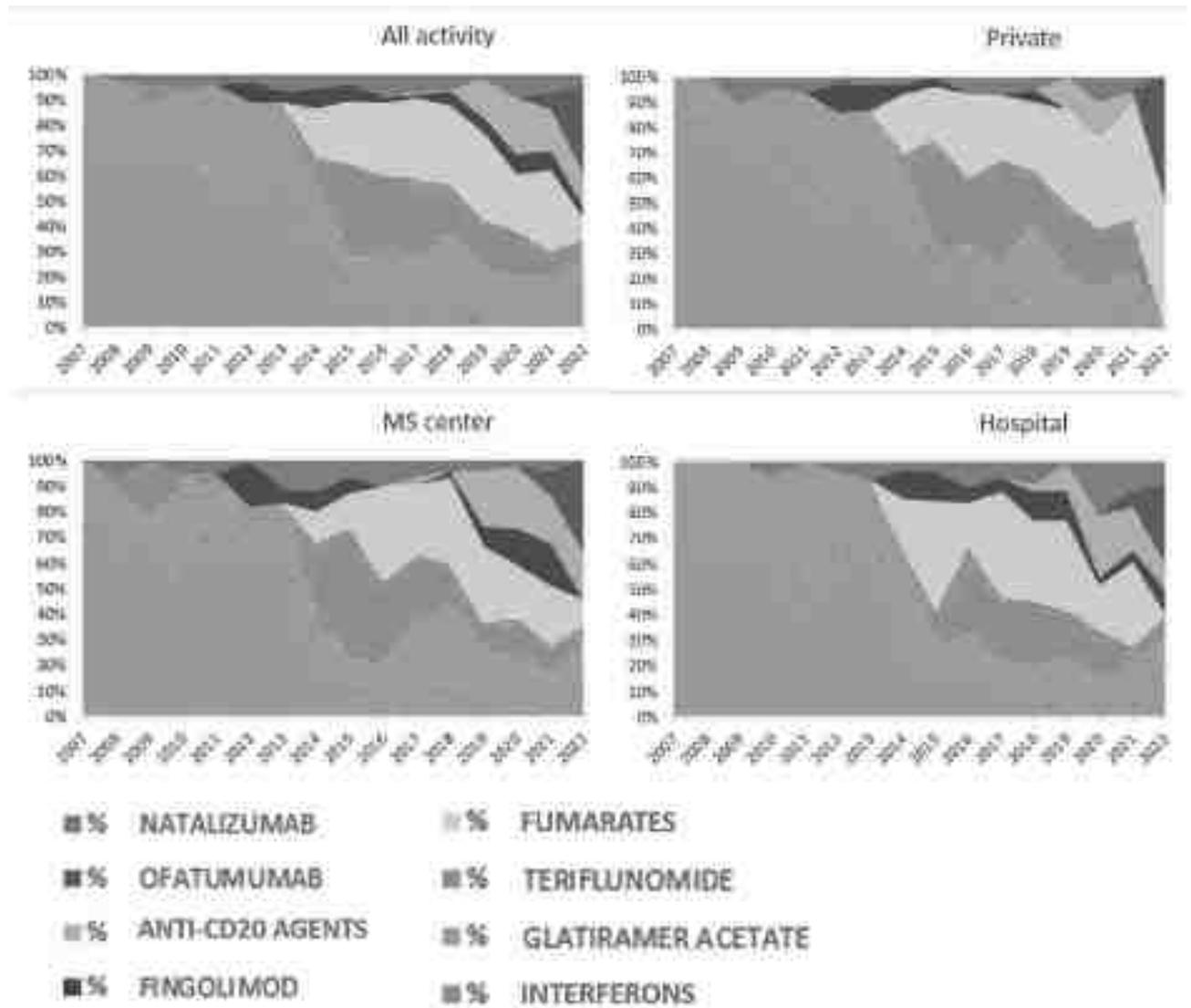
Abbreviations: EDSS: expanded disability status scale; MS: multiple sclerosis.

Table 3 : tableau descriptif : profil du patient recevant d'emblée un traitement HE, selon la période

	2019-2022 (n = 89)	2015-2018 (n = 44)	2012-2014 (n = 32)	2007-2011 (n = 29)	n	p
Age, mean (standard deviation)	36.2 (13.7)	30.6 (10.7)	37.2 (11.7)	31.9 (9.18)	194	0.029 ^a
Female, n	61 (69%)	29 (66%)	24 (75%)	21 (72%)	135	0.83*
Number of relapses, mean (standard deviation)	1.33 (0.617)	1.61 (0.754)	2.19 (1.09)	3.03 (1.78)	194	<0.001 _£
EDSS	1.72 (1.58)	1.71 (1.88)	2.55 (2.13)	2.53 (1.88)	180	0.042 ^a
Time before HET	5.72 (5.23)	13.3 (16.6)	24.2 (30.6)	46.6 (42.3)	194	<0.001 _£
Infratentorial lesion, n	53 (80%)	22 (76%)	13 (59%)	14 (67%)	102	0.21*
Supratentorial lesion (JC/PV), n	79 (99%)	36 (95%)	22 (76%)	26 (100%)	163	<0.001 _v
Gadolinium enhancement, n	47 (75%)	19 (59%)	14 (70%)	8 (62%)	88	0.44 _¥
Number of territories, n						
1	31 (35%)	19 (44%)	16 (57%)	11 (39%)	77	0.44 _¥
2	47 (53%)	19 (44%)	8 (29%)	14 (50%)	88	-
3	11 (12%)	5 (12%)	4 (14%)	3 (11%)	23	-
At least 9 cerebral lesions, n	51 (86%)	23 (79%)	15 (71%)	15 (83%)	104	0.45 _¥
Medullary lesion, n	26 (90%)	14 (100%)	9 (82%)	8 (89%)	57	0.43 _¥

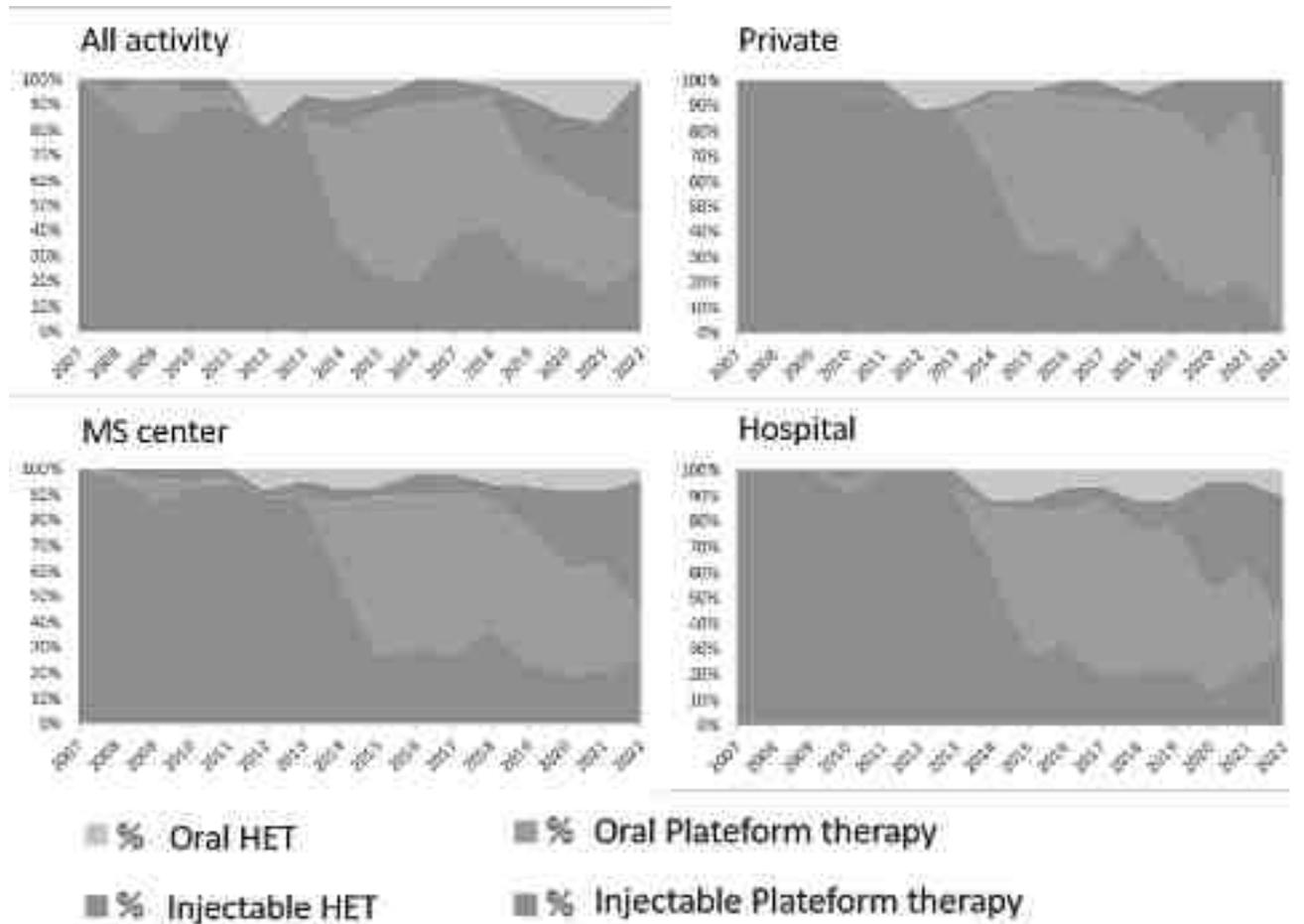
Abbreviations: EDSS: expanded disability status scale; JC: juxtacortical; HET: high-efficacy treatment; PV: periventricular. Test *Chi², ^aAnova, _£Kruskal-Wallis, _¥Fisher

Figure 1: Prescription du premier traitement de fond : proportion de traitements selon les années



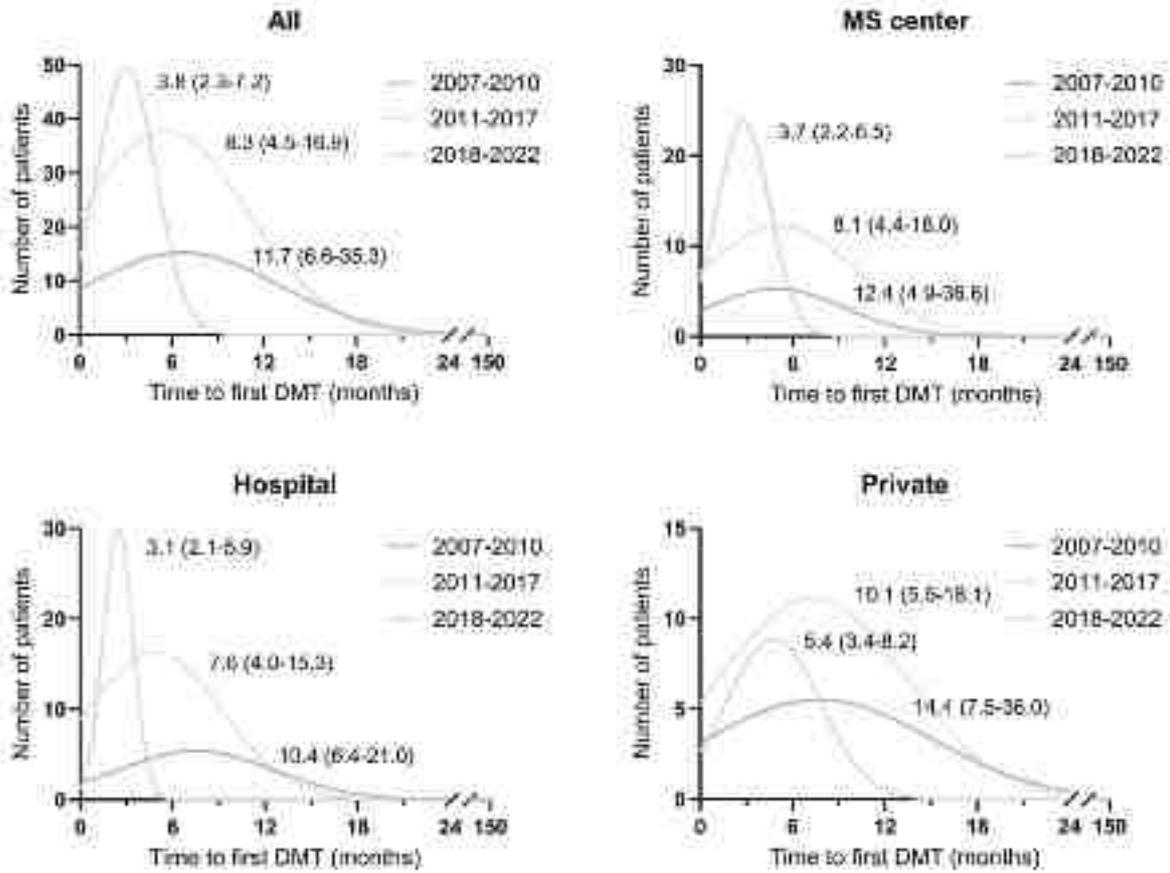
Abbreviations: DMT: disease-modifying treatment.

Figure 2: Prescription du premier traitement de fond : proportion de traitements selon efficacité et voie d'administration



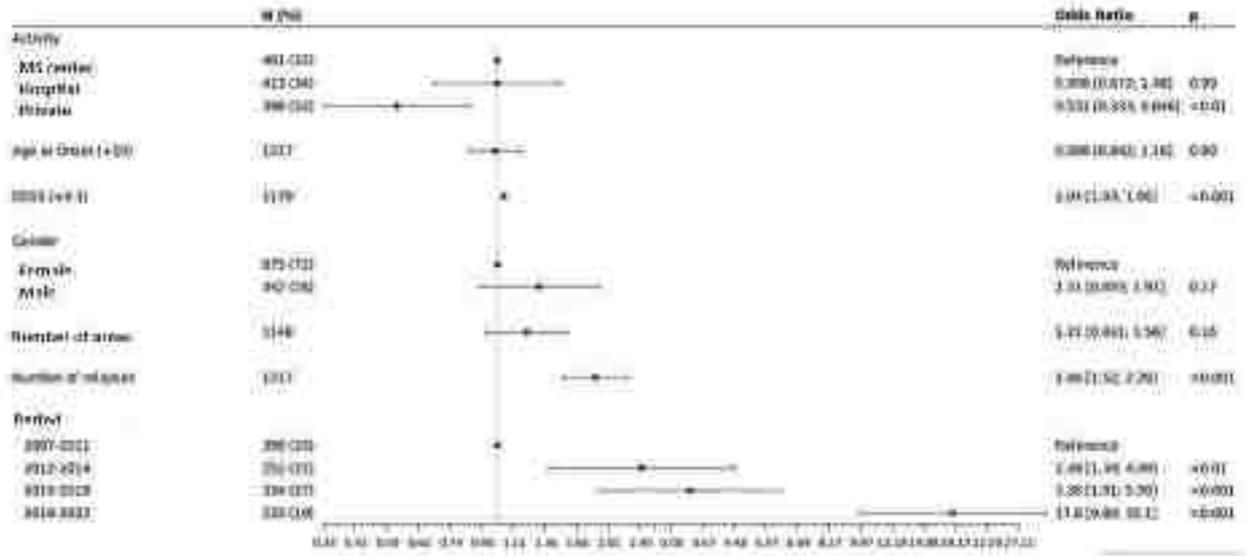
Abbreviations: DMT: disease-modifying treatment.

Figure 3: Délai avant mise en place du premier traitement selon la période :



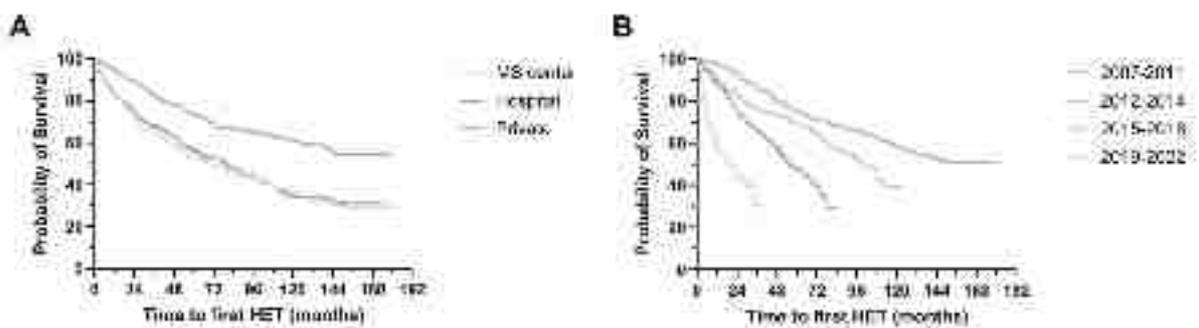
Abbreviations. MS: multiple sclerosis.

Figure 4: Proportion de patients sous traitement HE d'emblée : analyse multivariée

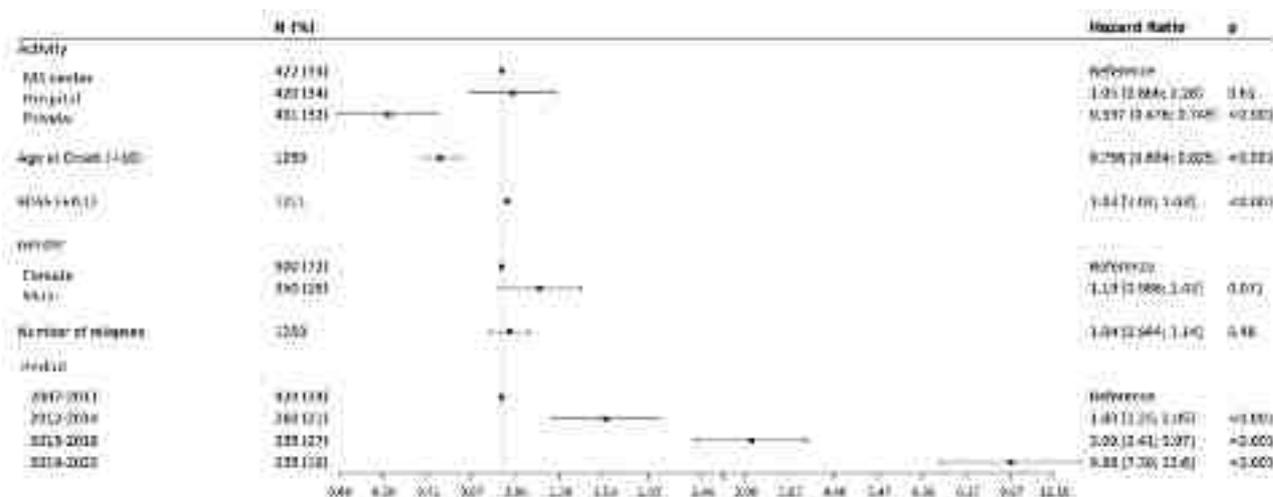


Abbreviations. HET: high-efficacy treatment; MS: multiple sclerosis.

Figure 5: Analyse de survie : temps avant traitement de haute efficacité, selon période et activité



Abbreviations. HET: high-efficacy treatment.

Figure 6: Analyse de survie : délai avant mise en place d'un traitement HE, analyse multivariée

Abbreviations. HET: high-efficacy treatment; MS: multiple sclerosis.

Bibliographie

1. Tintore M, Cobo-Calvo A, Carbonell P, Arrambide G, Otero-Romero S, Río J, et al. Effect of Changes in MS Diagnostic Criteria Over 25 Years on Time to Treatment and Prognosis in Patients With Clinically Isolated Syndrome. *Neurology*. 26 oct 2021;97(17):e1641-52.
2. Calabrese M, Marastoni D, Crescenzo F, Scalfari A. Early multiple sclerosis: diagnostic challenges in clinically and radiologically isolated syndrome patients. *Curr Opin Neurol*. 1 juin 2021;34(3):277-85.
3. Prosperini L, Ruggieri S, Haggiag S, Tortorella C, Pozzilli C, Gasperini C. Prognostic Accuracy of NEDA-3 in Long-term Outcomes of Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. nov 2021;8(6):e1059.
4. Rotstein D, Solomon JM, Sormani MP, Montalban X, Ye XY, Dababneh D, et al. Association of No Evidence of Disease Activity With No Long-term Disability Progression in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*. 26 avr 2022;10.1212/WNL.0000000000200549.
5. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies | Infectious Diseases | JAMA Neurology | JAMA Network [Internet]. [cité 31 juill 2023]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2752284>
6. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Craveiro L, Chognot C, Hughes R, et al. Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurology*. 19 oct 2021;97(16):e1546-59.
7. 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.

8. He A, Merkel B, Brown JW, 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.
9. Ontaneda D, Tallantyre E, Kalincik T, Planchon SM, Evangelou N. Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 1 oct 2019;18(10):973–80.
10. EDMUS :: EGS scale [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: https://www.edmus.org/en/proj/ms_egs.html
11. Medistica. pvalue.io. 2019 [cité 25 juill 2023]. pvalue.io, a GUI of R statistical software for scientific medical publications. Disponible sur: <https://www.pvalue.io>
12. Kavaliunas A, Manouchehrinia A, Stawiarz L, Ramanujam R, Agholme J, Hedström AK, et al. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* août 2017;23(9):1233–40.
13. Spelman T, Magyari M, Piehl F, Svenningsson A, Rasmussen PV, Kant M, et al. Treatment Escalation vs Immediate Initiation of Highly Effective Treatment for Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Data From 2 Different National Strategies. *JAMA Neurol.* 1 oct 2021;78(10):1197–204.
14. Hrnčiarová T, Drahoš J, Spelman T, Hillert J, Lycke J, Kubala Havrdová E, et al. Does initial high efficacy therapy in multiple sclerosis surpass escalation treatment strategy? A comparison of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the Czech and Swedish national multiple sclerosis registries. *Mult Scler Relat Disord.* août 2023;76:104803.
15. Johns Hopkins University. A Pragmatic Trial to Evaluate the Intermediate-term Effects of Early, Aggressive Versus Escalation Therapy in People With Multiple Sclerosis [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 mars [cité 27 juill 2023]. Report No.: NCT03500328. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03500328>
16. Ontaneda D, Tallantyre EC, Raza PC, Planchon SM, Nakamura K, Miller D, et al. Determining the effectiveness of early intensive versus escalation approaches for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: The DELIVER-MS study protocol. *Contemp Clin Trials.* août 2020;95:106009.
17. Multiple sclerosis in older adults: the clinical profile and impact of interferon Beta treatment - PubMed [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25922836/>
18. Ayzenberg I, Hoepner R, Kleiter I. Fingolimod for multiple sclerosis and emerging indications: appropriate patient selection, safety precautions, and special considerations. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:261–72.
19. Musella A, Gentile A, Rizzo FR, De Vito F, Fresegna D, Bullitta S, et al. Interplay Between Age and Neuroinflammation in Multiple Sclerosis: Effects on Motor and Cognitive Functions. *Front Aging Neurosci.* 1 janv 2018;10:238.
20. Lamb YN. Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis. *Drugs.* févr 2022;82(3):323–34.
21. Chisari CG, Sgarlata E, Arena S, Toscano S, Luca M, Patti F. Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review. *J Neurol.* janv 2022;269(1):159–83.

VIII. Discussion

Dans notre étude rétrospective, nous avons observé des modifications dans les prescriptions d'un DMT dans la SEP entre 2007 et 2022, avec des différences entre les prescriptions réalisées par les neurologues exerçant une activité libérale, hospitalière ou en centre expert.

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les trois groupes (centre expert, libéral et hospitalier) notamment concernant le sexe et les données cliniques (EDSS, nombre de poussées). Les patients consultant en centre expert étaient légèrement plus jeunes à l'inclusion et concernant l'imagerie, il existait légèrement moins souvent une prise de contraste gadolinium et un peu plus souvent une lésion médullaire à l'IRM cérébrale chez les patients consultant en libéral. Les caractéristiques des patients étaient également comparables à celles de la littérature avec notamment un âge moyen à 33,4 (10,6) et une prédominance féminine (environ $\frac{2}{3}$) à l'inclusion.

Délai avant prescription du 1er traitement

Parallèlement à la modification des critères diagnostiques dans la SEP, permettant de réduire les délais diagnostiques et les recommandations de la littérature suggérant l'impact pronostic favorable de la mise en place rapide d'un traitement, les délais de prescription du 1er traitement ont diminué dans la SEP. Dans notre étude, la médiane du délai avant la mise en place d'un 1er est passée d'environ un an à moins de 4 mois.

De façon comparative, l'étude rétrospective de de Tintore et al (89) retrouvait un délai entre CIS et l'initiation du traitement de 35,8 mois durant les critères de Poser, 18,2 mois durant

les critères McDonald 2001, 7,1 mois durant les critères Mc Donald 2005, 7,6 mois durant les critères Mc Donald 2010 et 6,6 durant les critères Mc Donald 2017. Le délai jusqu'au premier traitement était plus court dans notre étude avec les critères actuels par rapport à l'étude de Tintore et al.

Il existe un impact favorable sur le pronostic à long terme de cette diminution du délai avant la mise en place d'un traitement de fond, sous réserve d'autres facteurs tels qu'une accessibilité à plus de traitements, et des facteurs environnementaux (tabagisme, vitamine D...).

Les délais de prescription étaient plus longs en activité libérale par rapport à une activité hospitalière ou centre expert, avec une médiane de 5,36 mois en libéral versus 3.65 et 3.06 en centre expert et en hospitalier sur la période plus récente (2018-2022). Il n'y avait pas de différence significative en analyse multivariée, ces différences sont donc potentiellement expliquées par le profil différent du patient consultant en libéral.

Prescription du 1er traitement dans la sclérose en plaques

Concernant la première prescription d'un DMT dans la sclérose en plaques entre 2007 et 2022 , nous remarquons une diminution progressive de la proportion de traitements injectables, particulièrement marquée entre 2013 et 2015 avec une diminution nette des prescriptions d'interferon beta, laissant place aux traitements par voie orale, notamment le fingolimod à partir de 2012, puis le tériflunomide et les fumarates en 2014. Il existe secondairement une augmentation des prescriptions de traitements par voie injectable vers 2019 avec l'apparition des anti-CD20. Nous remarquons également une augmentation progressive de la proportion de traitements de haute efficacité avec l'apparition du

natalizumab, du fingolimod puis des anti-CD20 et de l'ofatumumab plus récemment. Ces tendances semblent plus ou moins superposables selon l'activité hospitalière, libérale ou en centre expert, avec une place tout de même plus importante des traitements de plateforme par voie orale en libéral dans les années plus récentes par rapport à l'activité hospitalière ou centre expert.

Comparativement, une étude aux USA étudiant les tendances d'utilisation des 1ers traitements de fond dans la SEP entre 2010 et 2019 (108) avait retrouvé des tendances similaires à notre étude avec une diminution des traitements injectables par interféron beta et de façon plus progressive de l'acétate de glatiramère, pour laisser place aux traitements par voie orale, avec des prescriptions de fingolimod en augmentation progressive à partir de 2010, des fumarates en hausse importante à partir de 2013 jusqu'en 2014 avant de diminuer très progressivement, une prévalence relativement stable des prescriptions de natalizumab entre 2010 et 2019, et des prescriptions d'ocrelizumab à partir de 2018.

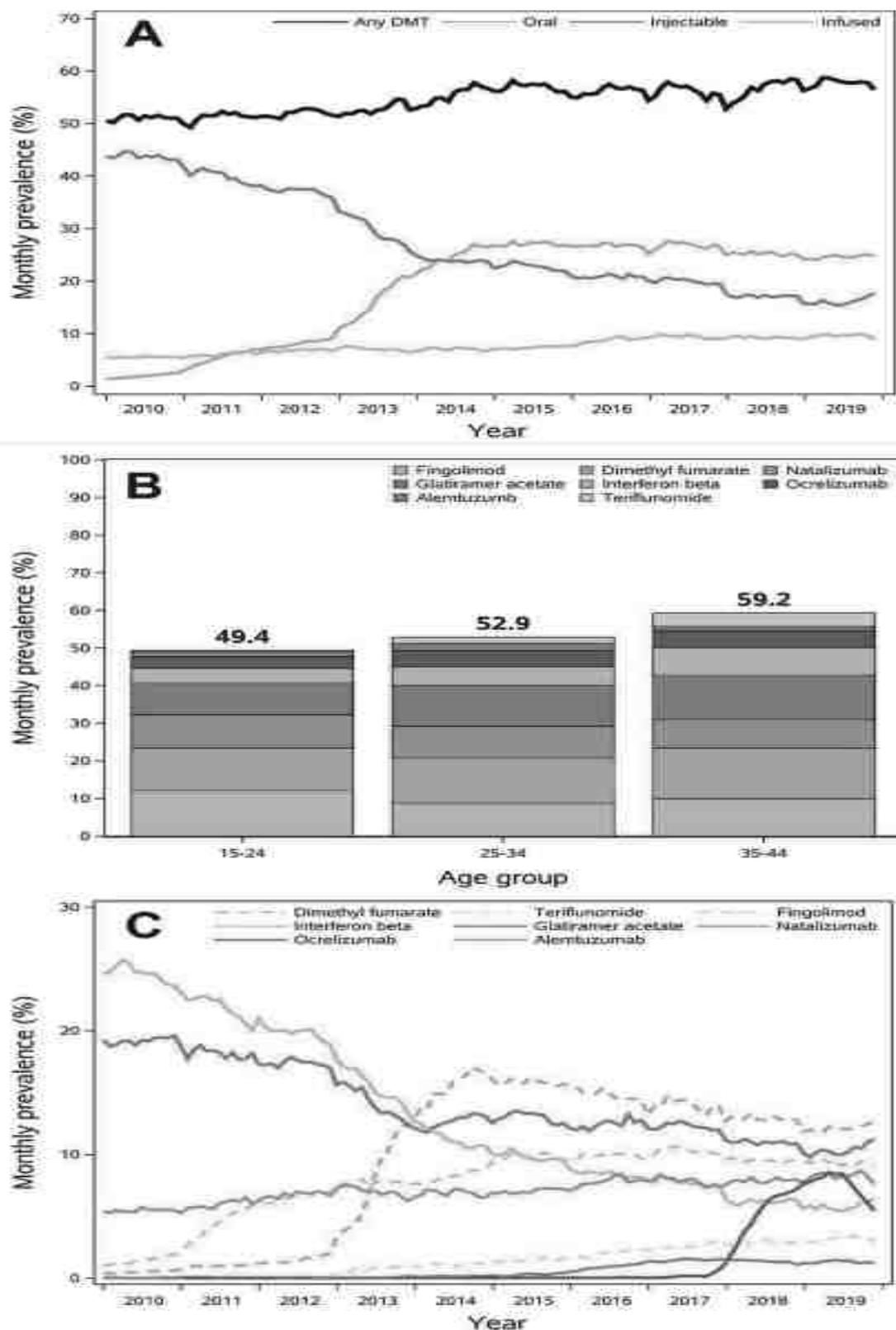


Figure 5 : *Prévalence des DMT entre 2010 et 2019, d'après "Trends in the use of DMTs disease-modifying therapies among reproductive-aged women with multiple sclerosis in the United States from 2010 to 2019, Pharmacoepidemiol Drug Saf, Duchesneau et al (108)*

Proportion de patients d'emblée sous traitement de haute efficacité et délai avant mise en place d'un traitement de haute efficacité

Concernant la mise en place d'un traitement de haute efficacité dans notre étude, la proportion de patients recevant d'emblée un traitement de haute efficacité était plus élevée avec des proportions allant de 7,3% en 2007-2011 à 31,3% en 2019-2022.

Ces différences étaient plus marquées en centre expert et en hospitalier par rapport à l'activité libérale. En effet, sur la période récente (2019-2022), les proportions de traitement de haute efficacité en tant que 1er traitement étaient de 35,7; 33,2 et 15,6% en centre expert, hospitalier et libéral respectivement dans notre étude.

Nous avons réalisé une analyse de survie, avec des délais avant mise en place d'un traitement de haute efficacité réduits sur les périodes plus récentes. Il y avait une probabilité environ 9 fois plus élevée d'être mis sous traitement HE en 2019-2022 par rapport à 2007-2011. Il existait également des différences entre l'activité libérale et l'activité hospitalière ou en centre expert avec une probabilité environ 1,7 fois plus élevée d'être mis sous DMT HE par rapport à l'activité libérale.

Comparativement, une étude récente de Spelman et al, publiée en 2021 (109), portant sur le 1er traitement de 4861 patients entre 2013 et 2019 de registres danois et suédois, ayant des attitudes thérapeutiques différentes, a retrouvé une proportion de 7,6% de traitement de haute efficacité chez les danois et 34,5% chez les suédois (souvent, Rituximab hors AMM), ce qui est comparable aux proportions que nous avons retrouvé dans notre étude, sur la période plus récente (2019-2022) en activité hospitalière et centre expert. La stratégie suédoise était associée à une réduction de 29% du taux de handicap par rapport à la stratégie danoise. (hazard ratio, 0.71; 95% CI, 0.57-0.90; P = 0.004) et associé à une

réduction de 24% d'atteindre un EDSS à 3 (hazard ratio, 0.76; 95% CI, 0.60-0.97; P = 0.03) et de 25% d'atteindre un EDSS à 4 (hazard ratio, 0.75; 95% CI, 0.61-0.96; P = 0.01).

De façon similaire, une étude plus récente (110) comparant un registre Suisse et un registre de république Tchèque, avec des proportions de traitement de haute efficacité en tant que 1er traitement de 42% et 3,8% respectivement, retrouvait dans les registres Suisses un risque d'atteindre un EDSS à 4 réduit de 26%, un risque de nouvelle poussée réduit de 66% et une probabilité trois fois plus élevée d'amélioration du handicap. Ces données pourraient suggérer un impact favorable de l'utilisation d'emblée d'un traitement de haute efficacité, bien que nous n'ayons pas d'informations sur d'éventuels switch avec escalade thérapeutique chez les patients ayant reçu un DMT d'efficacité modérée en tant que 1er traitement.

D'autres études récentes (Harding et al, 2019 (103), Ontaneda et al, en 2020 (111)) suggèrent également un impact favorable en termes de pronostic sur le handicap de cette attitude thérapeutique, d'emblée agressive, par rapport à une approche d'escalade thérapeutique, qui tend actuellement à être remise en question. Les études prospectives TREAT-MS TRaditional versus Early Aggressive Therapy for MS (107) et DELIVER-MS Determining the Effectiveness of earLy Intensive Versus Escalation approaches for the treatment of Relapsing-remitting MS (107) sont en cours afin de déterminer s'il existe un bénéfice réel à cette approche.

Profil du patient recevant d'emblée un traitement de haute efficacité

Dans notre étude, le profil des patients recevant d'emblée un traitement de haute efficacité s'est modifié.

D'une part, ces patients sont moins sévères sur le plan clinique sur la période plus récente avec un EDSS plus bas sur la période plus récente et un nombre de poussées avant le premier traitement significativement plus bas.

Nous constatons d'autre part que l'âge des patients recevant un traitement de haute efficacité en tant que 1er traitement a évolué avec des patients plus âgés sur la période plus récente. Peu d'études ont évalué les DMT dans la sclérose en plaques chez le sujet plus âgé. Parmi elles, une étude rétrospective n'avait pas mis en évidence de diminution du handicap significatif chez les patients de plus de 50 ans traités par interféron beta (112). Une analyse d'un sous-groupe d'une étude randomisée contrôlée n'avait pas trouvé de différence dans le taux annualisé de poussées chez les patients de plus de 40 ans traités par fingolimod par rapport au placebo (113). Par ailleurs, des études ont montré un risque supérieur de complications infectieuses sévères ou néoplasiques chez le sujet plus âgé (114). L'âge de transition entre un phénotype inflammatoire à neurodégénératif de la sclérose en plaques est généralement rapporté entre 40 et 50 ans (115).

L'augmentation des prescriptions de traitement de haute efficacité en tant que 1er traitement chez ces patients plus âgés pourrait être en lien avec l'utilisation des anticorps monoclonaux anti-CD20, correspondant aux premiers traitements ayant démontré une efficacité dans le phénotype progressif de la maladie. (101) (43).

Il n'y avait pas de différence notable concernant le profil radiologique de ces patients selon les périodes, sous réserve d'un nombre important de données manquantes.

Par ailleurs, la proportion de patients d'emblée sous traitement de haute efficacité était moins importante en activité libérale par rapport à une activité hospitalière ou centre expert, de façon significative en analyse multivariée (âge, sexe, EDSS, nombre de poussées avant

le 1er traitement, nombre de territoires à l'IRM cérébrale). Ces différences ne s'expliquent donc pas uniquement par un profil moins sévère du patient consultant en cabinet libéral.

Notre étude comportait des limites, notamment le caractère rétrospectif de l'étude. Il existait beaucoup de données manquantes concernant l'imagerie des patients, ne permettant pas d'inclure ces données dans les analyses multivariées.

Il s'agissait d'une étude multicentrique, mais localisée en Alsace et pouvant donc être influencée par les pratiques locales. Par ailleurs, concernant le temps avant prescription du premier traitement de fond, celui-ci peut être influencé différemment selon l'activité, en fonction des délais et des modalités différents de consultation, non pris en compte dans notre étude.

VIII. Conclusion

Avant 2007, peu de traitements étaient disponibles dans le traitement de fond de la SEP, avec une efficacité modeste, uniquement sous forme injectable. L'apparition récente de nombreux traitements, avec de nouvelles voies d'administration, et des niveaux d'efficacité différents, ont modifié la prise en charge et le pronostic dans cette maladie.

L'évolution des critères diagnostiques et l'implication progressive de l'IRM cérébrale et médullaire ont permis de réduire les délais diagnostiques, réduisant ainsi le délai avant la mise en place du premier traitement. En outre, les études récentes démontrent un effet favorable de la diminution de ce délai sur le pronostic. Des études observationnelles plus récentes suggèrent également le bénéfice d'un relais précoce, voire l'introduction d'emblée d'un traitement de haute efficacité, sur l'aggravation du handicap.

Nous nous sommes intéressés aux prescriptions d'un traitement de fond dans la SEP par les neurologues, dans cette étude observationnelle rétrospective multicentrique en Alsace, portant sur 1218 patients ayant une sclérose en plaques rémittente récurrente ou secondairement progressive.

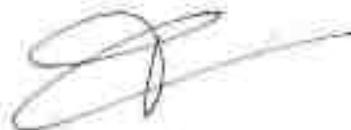
Nous avons pu mettre en évidence des modifications concernant les prescriptions d'un traitement de fond dans la SEP entre 2007 et 2022 avec une réduction du délai avant la prescription du premier traitement passant d'environ un an à moins de 4 mois dans notre étude. Ces modifications étaient plus marquées en centre expert et en hospitalier par rapport à l'activité libérale.

La proportion de patients recevant d'emblée un traitement de haute efficacité a augmenté plus récemment et le profil de ces patients s'est modifié avec des patients plus âgés et moins sévères sur le plan clinique (EDSS moins élevé, nombre de poussées avant le 1er traitement moins élevées), mais à risque de passer rapidement en forme secondaire progressive. Le délai avant la mise en place d'un 1er traitement de haute efficacité était également réduit sur les périodes plus récentes dans notre étude.

Les prescriptions des neurologues en Alsace ont donc évolué parallèlement à l'évolution de l'arsenal thérapeutique, des critères diagnostiques et des recommandations de la littérature, suggérant dans un premier temps d'instaurer un traitement le plus tôt possible, puis, plus récemment, d'effectuer un relais rapide, voire d'emblée vers des traitements de haute efficacité.

VU et approuvé
Strasbourg le 15 JUN 2023
Le Doyen de la Faculté de
Médecine, Maléologie et Sciences de la Santé
Professeur Jean SIBILA

VU
Strasbourg le 7/6/23
Le président du Jury de Thèse
Professeur Christine TRANCHANT



Dr Christine TRANCHANT
Professeur des Universités
Médecine Hospitalier

IX. Annexe: Article en anglais

Evolution of disease-modifying treatment prescriptions for relapsing-remitting multiple sclerosis in Alsace: a real-life observational study

Abstract

Background: The evolution of the therapeutic arsenal, diagnostic criteria and recommendations concerning treatment in multiple sclerosis (MS) have led to a change in the practices of neurologists related to the prescription of disease-modifying treatment (DMT) in this disease. Our study focuses on the evolution of the prescriptions of a disease-modifying treatment in relapsing-remitting (RR) MS by neurologists with a private practice, hospital or MS center activity, between 2007 (introduction of natalizumab) and 2022 (current practice).

Methods: We conducted a multicenter, descriptive retrospective study using the EDMUS database, focusing on the prescription of DMTs for patients with RRMS in the Alsace region. The study encompassed prescriptions initiated between January 2007 and July 2022, for patients who had undergone a brain MRI within 6 months of disease onset. The DMTs considered as high efficacy included fingolimod, cladribine, rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, and natalizumab.

Main results: In our study, focused on the initial prescription of DMTs for multiple sclerosis (MS) involving a cohort of 1218 patients, we observed a significant time reduction before

the first DMT was prescribed, from approximately 1 year during the 2007-2010 period to less than 4 months in the more recent 2018-2022 timeframe.

The proportion of high-efficacy treatments (HET) increased notably during the later period interval compared to the earlier ones and there was a discernible change in the profiles of patients initiating HET. In fact, patients were older and exhibited less clinical severity in the recent timeframe.

These disparities in treatment and patient profiles were particularly pronounced among neurologists practicing within specialized centers or hospitals, in contrast to those engaged in private practices.

Conclusions: The prescription of a DMT in RRMS changed between 2007 and 2022 with a faster prescription of the first DMT, a higher proportion of patients receiving HET from the onset and a shift in the profile of these patients. These changes were more marked for the prescriptions made by the neurologists of an MS center and in hospital compared to private neurologists.

1. **Introduction**

The therapeutic arsenal in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) has greatly evolved over the last few years with currently more than 15 treatments with different efficacy and administration methods. This evolution is notably characterized by the introduction of natalizumab in 2007, one of the first high-efficiency treatments (HET) prescribed in MS, followed by oral treatments with fingolimod in 2012 and fumarates and teriflunomide in 2014-2015, and more recently anti-CD20 monoclonal antibodies in 2018-2020.

The evolution of diagnostic criteria and the advent of cerebral MRI in clinical routine have made it possible to reduce diagnostic delays in MS and therefore the initiation of the first disease modifying treatment (DMT). (1) This reduction in the timeframe before starting

treatment is also substantiated by recent literature findings, which support the advantageous impact of this approach on the progression of disability in the long term. (2)

The requirements in terms of disease control are growing, with the emergence of the concept of NEDA (*no evidence of disease activity*), proposed as a marker of response to treatment in RRMS, aiming to also target the silent activity of the disease, heading towards no relapses, EDSS worsening, or new lesions on brain MRI (NEDA-3). There appears to be a favorable prognostic impact on the progression of long-term disability in these patients (3,4) and this would be more often achieved in patients receiving HET. This benefit is nevertheless to be counterbalanced with the side effects of HET, particularly an increased susceptibility to infections, for example, a higher risk of respiratory infections with anti-CD20 agents, and the risk of PML in patients treated with natalizumab. (5,6)

The current approach consists of selecting patients at higher risk of disease progression based on clinical and radiological criteria, to receive highly active treatment from the onset, whereas patients at lower risk will benefit from therapeutic escalation while being monitored. However, this approach tends to be called into question by recent studies on patient registries (7–9) which have found a higher risk of progression to disability in patients with a delayed high-efficacy treatment.

The objective of our study was to investigate the evolution of prescriptions of a disease-modifying treatment in RRMS by neurologists operating in a private practice, hospital or MS center activity, between 2007 and 2022.

2. **Methods**

2.1. **Patients**

We carried out a multicentric retrospective study (in Alsace, France), observational, descriptive of real-life.

We collected all the data available from patients with RRMS in Alsace between January 1, 2007 and July 15, 2022, for whom a follow-up was carried out either by a private neurologist corresponding to an independent professional, in an MS center or at hospital (suburban hospital or neurologist practicing at the university hospital but not part of the MS center). Patients were included in the study when they had received a DMT for MS between January the 1st 2007 and July the 15th 2022 and if an MRI was available in the 6 months after onset. Patients were excluded from the study if there were missing data concerning the nature of the first treatment prescribed. No patient meeting the inclusion criteria had initially been initiated on mitoxantrone or Lemtrada. However, these treatments were still considered in the survival analysis of the time prior to initiation of HET.

2.2. Data collection

We extracted data from the local EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis) database (10) in patients with RRMS between 2007 and 2022 in Alsace regarding their age and gender, date of onset of disease and data on its severity (Expanded Disability Status Scale (EDSS), relapses).

We also extracted information concerning the imaging performed: date of the first MRI and its characteristics when available: presence of supra-tentorial, infra-tentorial, medullary lesion, gadolinium contrast enhancement, number of lesions (≥ 9 or < 9). Based on this data, we determined the number of affected areas in each patient within the following areas: supratentorial (periventricular (PV) or juxtacortical (JC)), infratentorial and spinal cord. Finally, we also extracted the information regarding the treatments prescribed and their date of prescription. We then broke down the information into three categories depending on the activity of the prescribing neurologists: MS center, hospital or private practice.

2.3. Time periods examined

We chose to start the study in 2007 due to the emergence of natalizumab that year.

For the analysis of the laps of time before the first treatment, we chose to separate the periods according to the publication of the diagnostic criteria (McDonald 2005, McDonald 2010 and McDonald 2017) assuming an impact on the diagnostic delays from the year following their publication. The periods studied therefore corresponded to 2007-2010, 2011-2017 and 2018-2022.

For the study of the proportions of HET as first treatment and the profile of patients receiving HET from the onset, the periods were separated as follows: first period from 01/01/2007 to 12/31/2011, beginning with the introduction of natalizumab and preceding the introduction of fingolimod, second period from 01/01/2012 to 31/12/2014 preceding the introduction of fumarates and teriflunomide (platform therapies orally). The third period studied extends from 01/01/2015 to 31/12/2018 and precedes the appearance of anti-CD20 agents by IV route (rituximab, ocrelizumab). Finally, the fourth period extends from 01/12/2019 to 15/07/2022 (current practice).

2.4. Statistics :

For the statistical analysis, we adopted the Pvalue.io software. (11) Univariate analyses were performed using Fischer and Chi2 tests for qualitative variables, Anova, Kruskal Wallis and Welch tests for quantitative variables expressed as the mean (\pm standard deviation) and the Mann Whitney test for quantitative variables expressed as median (interquartile ranges). Survival analyses were performed using the Logrank test. Correlation coefficients were calculated using Spearman's test.

For the multivariate analyses, we selected the potential adjustment variables among all the variables collected in such a way that there were less than 20% of patients with missing data, or variables with less than 5% of missing values.

There were missing data (>20%) regarding brain MRI characteristics, including the presence of infratentorial or spinal lesion, contrast enhancement, and number of lesions. These data could therefore not be used in the multivariate analyses. However, we included in the analyses the number of areas affected in each patient among the 3 areas:

supratentorial (PV/JC), medullary and infratentorial, with sufficient data to be included in multivariate analyses.

3. **Results**

We analyzed the prescriptions made by neurologists for 1218 patients. The main characteristics of patients receiving their first MS treatment in our study are shown in Table 1.

3.1. **Lapse of time before first DMT**

The delays before the initiation of a first DMT decreased (Figure 3) with a median going from 11.7 months [6.64 - 35.3] in 2007-2010 to 8.25 months [4.48 - 16.9] in 2011-2017 and then down to 3.76 months [2.27 - 7.15] in 2018-2022 (table 2).

In multivariate analysis (table 2), the delays were significantly reduced between the different periods with coefficients of -13.9 [-17.2; -10.3] and -7.74 [-11.3; -4.23] comparing 2007-2010 with 2018-2022 and 2011-2017 respectively (table 2). There was no significant difference in prescription delays between private practices, hospitals or MS center in multivariate analysis.

There was also a significant reduction in time before the first DMT was prescribed with the number of areas affected and when there was an increase in the EDSS. Age and gender were not significantly associated with a change in this delay. There was also a correlation between the number of relapses before the first DMT and the time before prescription of the first DMT, but there is a bias, on the one hand because of the risk of increasing the number of relapses when delaying the DMT, but also because two relapses were necessary to make the diagnosis of MS or to introduce DMT with the old diagnostic criteria, whereas one relapse is sufficient with the more recent criteria.

3.2. Prescription of first DMT: all DMTs, HETs from the onset and survival HETs

3.2.1 Prescription of a first DMT depending on the year

Concerning the first prescription of a DMT in multiple sclerosis between 2007 and 2022 (figures 1 and 2), we note a gradual decrease in the proportion of injectable treatments, particularly pronounced between 2013 and 2015 with a clear decrease in prescriptions of interferon beta giving way to oral treatments, in particular fingolimod from 2012, then teriflunomide and fumarates in 2014. There is a second increase in the prescriptions of injectable treatments around 2019 with the appearance of IV anti-CD20 agents. We also note a gradual rise in the proportion of high efficacy treatments with the appearance of natalizumab, fingolimod and then IV anti-CD20 agents and more recently ofatumumab (subcutaneous anti-CD20 monoclonal antibody). These trends seem to be similar whether considering prescriptions made in hospitals, private practices or MS center, with a greater prominence in prescribing platform therapies by oral route in private practices in more recent years compared to hospitals or MS centers.

3.2.2 Proportion of patients started on HET from the onset

Concerning the first treatment prescribed by neurologists, the proportion of HETs has increased over more recent periods from 7.3% in 2007-2011, 13% in 2012-2014 and 2015-2018 to 38% in 2019-2022 in our study (table 1). There was also an increase in the proportions of patients on HET from the onset in the various subgroups broken down by activity, more significantly in MS centers and in hospitals compared to independent activity. Over the recent period (2019-2022), the proportions of HET as first treatment were 45%; 42% and 18% in expert centers, hospitals and private practices respectively according to our study.

There were significant differences in multivariate analysis between the different periods (figure 4) adjusted by activity, EDSS, age, gender, number of areas, number of relapses before first treatment with an OR of 2.49 [1.38;4.49], 3.38 [1.91;5.99] and 17.8 [9.88 ; 32.1] between 2007-2011 and 2012-2014, 2015-2018 and 2019-2022 respectively. Compared to an activity in a MS center, there was a significantly lower proportion of patients from the onset under HET in private practices. The proportions were similar to the former in hospital activity.

The proportion also increased significantly with the EDSS and the number of relapses before the first treatment.

3.2.3. Time to initiation of a HET

Regarding the time before the initiation of a first HET, we performed survival analyses (Figure 5). The time before initiation of a HET was significantly reduced over more recent periods with hazard ratios of 1,6 [1,25;2,05], 3,09 [2,41 ; 3,97] and 9,98 [7,3 ; 13,6] between the periods 2007-2011 and 2012-2014, 2015-2018 and 2019-2022 (Figure 6). The time

before starting HET was significantly longer in private practices compared to an activity in a MS center or at hospital.

3.3. Evolution of the HET patient profile from the onset

By comparing the profile of patients receiving HET from the onset (table 3), the patients were older over the more recent period 2019-2022 (mean 36.2 vs 31,9 in 2007-2011). These patients had a lower EDSS: (1,72 in 2019-2022 vs 2,41 in 2007-2011 and a significantly lower number of relapses before the first treatment with a mean of 1.33 relapses in 2019 - 2022 vs 3,03 in 2019-2022.

We had little data regarding imaging, but the radiological profile of patients immediately receiving HET did not seem to have changed over more recent periods with regard to lesion load, number of brain areas affected, gadolinium contrast enhancement and the presence of an infratentorial, supratentorial (JV/PV) or spinal cord lesion. These trends were similar when they were analyzed separately depending on activity.

Discussion

In our observational study, we have highlighted a change in the practices of neurologists with shorter delays before prescribing a first DMT and HET, as well as an increase in the proportions of highly effective treatment as the initial approach.

In parallel with the modification of the diagnostic criteria in MS, making it possible to reduce diagnostic delays, and the recommendations of the literature suggesting a better prognosis when a DMT is rapidly initiated, the prescription delays for the first DMT have decreased in MS. In our study, the median time before the initiation of a first DMT dropped from about a year to less than four months. By comparison, a retrospective study by de Tintore and al. found a delay between CIS and the initiation of treatment of 35.8 months during the Poser

criteria, 18.2 months during the McDonald 2001 criteria, 7.1 months during the McDonald 2005 criteria, 7.6 months during the McDonald 2010 criteria and 6.6 months during the McDonald 2017 criteria. (1) The time to first treatment was shorter in our study with the current diagnostic criteria compared to the study carried out by Tintore and al.

There is a favorable impact on long-term prognosis associated with this reduction in the time interval prior to the initiation of a DMT, contingent upon other factors. (12)

Prescription delays were longer in private practices compared to hospital or MS center activity, with no significant difference in multivariate analysis. These differences are potentially explained by the different profile of the patient consulting in private practices.

Regarding the initiation of a HET throughout our study, the proportion of patients receiving a HET from the onset was higher, with proportions ranging from 7.3% in 2007-2011 to 38% in 2019-2022. These differences were more outstanding in the MS center and in the hospitals compared to the private activity. Indeed, over the recent period (2019-2022), the proportions of HET as first treatment were 45%, 42% and 18% in expert centers, hospitals and private practices respectively according to our study.

Our study showed that it was approximately 10 times more likely to be put on HET in 2019-2022 compared to 2007-2011. There were also differences between private activity and hospital or expert center activity with a probability about 1.7 times higher of being put on DMT HE compared to private activity.

Comparatively, a recent study (Spelman et al, 2021 (13) on the first treatment of 4861 patients between 2013 and 2019 from Danish and Swedish registries, with different therapeutic approaches, found a proportion of 7.6% treatment of high efficacy for the Danes and 34.5% for the Swedes (often, Rituximab off-label), which is comparable to the proportions that we found in our study, over the more recent period (2019-2022) in hospital and MS center activity.

The Swedish strategy was associated with a 29% reduction in disability rate compared to the Danish strategy, with a 24% and 25% reduction in reaching an EDSS of 3 and 4 respectively. Similarly, a more recent study comparing a Swedish register and a Czech Republic register, with proportions of HET as first treatment of 42% and 3.8% respectively, found in Swedish registers a risk of reaching an EDSS of 4 reduced by 26%, a risk of a new relapse reduced by 66% and a three times greater probability of improving disability. (14) These data could suggest a favorable impact of the immediate use of a HET, although we have no information on possible switches with therapeutic escalation in patients who received a platform therapy as first treatment.

Other recent studies published in 2019-2020 also suggest a favorable outcome in terms of prognosis on disability with this aggressive therapeutic approach from the onset, compared to an escalating therapeutic approach, which is currently being questioned. (7-9) The prospective studies TREAT-MS (TRaditional versus Early Aggressive Therapy for MS) (1) and DELIVER-MS (Determining the Effectiveness of earLy Intensive Versus Escalation approaches for the treatment of Relapsing-remitting MS) are currently being carried out to determine if there is any real benefit to this approach. (1)

In our study, we also observed that the profile of patients receiving HET from the onset has shifted. On the one hand, these patients are clinically less severe with a lower EDSS over the more recent period and a significantly lower number of relapses before the first treatment.

On the other hand, we find that the age of patients receiving a HET as a first treatment has changed to older patients over the more recent period. Few studies have evaluated DMTs in multiple sclerosis in older subjects, with little benefit demonstrated for these patients but a higher risk of severe infectious complications or neoplasia. (17,18) These patients tend to

progress more rapidly to the secondarily progressive disease phenotype than younger subjects. (19)

The increase in HET prescriptions as initial treatment in these older patients could be related to the use of anti-CD20 monoclonal antibodies, corresponding to the first treatments having demonstrated efficacy in the progressive phenotype of the disease. (20, 21)

Given the changes in the clinical profile of patients who receive a high-efficiency treatment from the onset in our study (which are now less severe), along with the more recent changes in criteria for initiating such treatment (revised to a lower threshold), we anticipated finding differences in the radiological profiles of these patients in more recent time periods. However, we did not observe any differences based on the time periods, except for a significant amount of missing data and imprecise data regarding the number of lesions (> or < 9). Furthermore, the proportion of patients from the onset under HET was lower in private practices compared to hospital or MS center activity, significantly in multivariate analysis (age, sex, EDSS, number of attacks before the first treatment, number of areas on brain MRI). These differences cannot therefore be explained solely by a less severe profile of the patient consulting in a private practice.

Our study had limitations, including the retrospective nature of the study. There were many missing data regarding patient imaging, which did not enable to include these data in the multivariate analyses.

This was a multi-centric study, but located in a specific area (Alsace, France) and therefore presumably influenced by local practices.

Furthermore, regarding the time before prescribing the initial DMT from symptom onset, this can be influenced differently depending on the activity, considering varying consultation timelines and methods, which were not considered in our study.

4. Conclusion

The prescription of a DMT in RRMS has evolved between 2007 and 2022 with a shorter delay before the first treatment or the initiation of a HET. The proportion of patients receiving HET as first treatment has increased and the profile of these patients has changed, being less severe over more recent periods witnessing a change in the DMT decision-making by neurologists. These changes were more striking when it came to prescriptions made by the neurologists in MS centers and at hospital compared to the private neurologists.

Table 1: Characteristics of patients receiving their first MS treatment in our study

	All activity	MS center (n = 401)	Hospital (n = 414)	Private (n = 396)	n	p	test
Mean age at onset , (standard deviation)	33,4 (10,6)	31.8 (10.7)	33.8 (11.0)	34.5 (9.93)	1210	< 0,01	Anova
EDSS, mean (standard deviation)	1,22 (1,42)	1.20 (1.40)	1.31 (1.44)	1.14 (1.41)	1172	0.27	Kruskal-Wallis
Number of relapses : mean (standard deviation)	1,62 (0,882)	1.67 (0.972)	1.51 (0.752)	1.69 (0.907)	1210	< 0,01	Anova
Time before 1st treatment in months, mean (standard deviation)	15,6 (22,3)	15,5 (24,1)	14,1 (21,6)	17,5 (21,2)	1207	< 0,001	Kruskal-Wallis
Female	72%	283 (71%)	307 (74%)	282 (71%)	872	0.48	Chi2
High efficacy treatment	16%	83 (21%)	75 (18%)	36 (9,1%)	194	< 0,001	Chi2
2007-2011	29 (7,3%)	9 (8,1%)	6 (5,2%)	14 (8,3%)			
2012-2014	32 (13%)	15 (23%)	11 (11%)	6 (7,1%)			
2015-2018	44 (13%)	15 (12%)	21 (20%)	8 (8,2%)			
2019-2022	89 (38%)	44 (45%)	37 (42%)	8 (18%)			
Disease modifying treatment, n							
Interferon	30%	91(23%)	127 (31%)	150 (38%)	368	< 0,001	Fisher
Acétate of glatiramere	20%	80 (20%)	85 (21%)	83 (21%)	248	-	-
Fumarate	18%	71 (18%)	77 (19%)	66 (17%)	214	-	-
Teriflunomide	15%	76 (19%)	50 (12%)	61 (15%)	187	-	-
Natalizumab	5,4%	21 (5.2%)	27 (6.5%)	17 (4.3%)	65	-	-
Fingolimob	4,7%	24 (6%)	22 (5.3%)	11 (2.8%)	57	-	-
Anti CD20 IV	4,6%	29 (7.2%)	20 (4.8%)	7 (1.8%)	56	-	-
Ofatumulab	1,2%	8 (2%)	6 (1.4%)	1 (0.25%)	15	-	-
Cladribine	0,0008%	1 (0.25%)	0 (0%)	0 (0%)	1	-	-
Infra tentorial lesion	61%	171 (64%)	179 (62%)	116 (55)	466	0.11	Chi2
Supra tentorial lesion	95%	351 (95%)	372 (95%)	304 (94%)	1027	0.76	Chi2
Gadolinium enhancement	54%	166 (60%)	175 (55%)	116 (48%)	457	0.016	Chi2
At least 9 cerebral lesions	75%	189 (72%)	233 (77%)	173 (76%)	595	0.12	Chi2
Medullar lesion	81%	91 (75%)	129 (75%)	105 (81%)	325	0.026	Chi2
Number of areas							
1	50%	174 (46%)	186 (47%)	208 (57%)	571		
2	41%	172(46%)	167 (42%)	128 (35%)	470		
3	9,3%	32 (8,5%)	44 (11%)	30 (8,2%)	107		

Abbreviations. EDSS: expanded disability status scale; MS: multiple sclerosis.

Table 2: Lapse of time before first treatment: multivariate analysis

		Coefficients:	p	global p
Period	2011-2017 vs 2007-2010	-7.74 [-11.0, -4.23]	<0.001	<0.001
	2018-2022 vs 2007-2010	-13.9 [-17.2; -10.3]	<0.001	-
Activity	Hospital vs MS center	-0.0118 [-2.70, 2.70]	1	1
	Private vs MS center	-0.496 [-3.28; 2.19]	0.72	-
Age		0.919 [-0.128; 1.98]	0.1	0.1
EDSS (+0.1)		-0.0925 [-0.176; -0.00708]	0.03	0.03
Gender	Male vs Female	0.313 [-2.17; 2.70]	0.8	0.8
Number of areas		-3.33 [-4.89; -1.83]	<0.001	<0.001
Number of relapses		9.26 [7.50; 11.1]	<0.001	<0.001

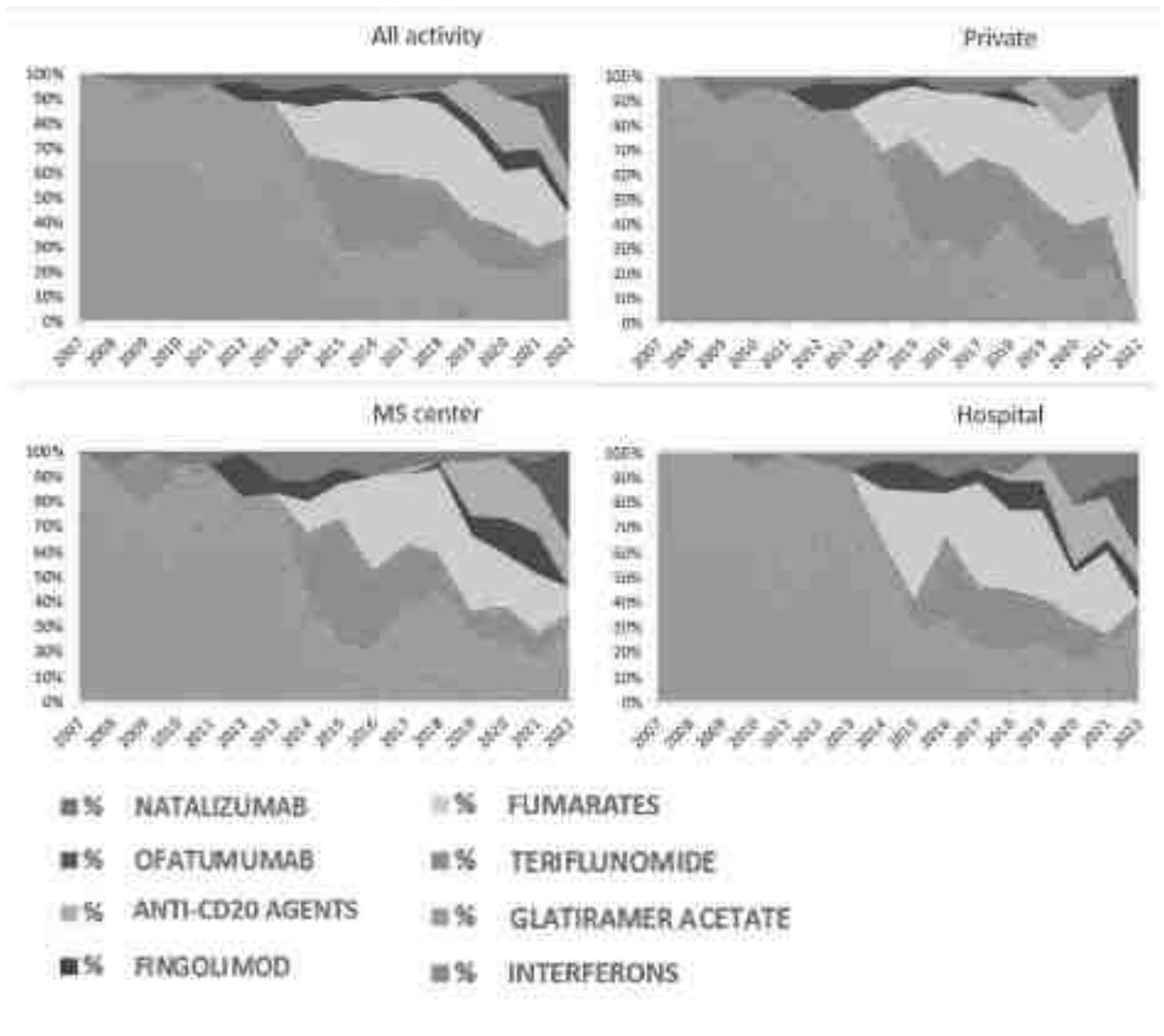
Abbreviations. EDSS: expanded disability status scale; MS: multiple sclerosis.

Table 3: Descriptive table: profile of the patient immediately receiving HET depending on time period

	2019-2022 (n = 89)	2015-2018 (n = 44)	2012-2014 (n = 32)	2007-2011 (n = 29)	n	p	test
Age, mean (standard deviation)	36.2 (13.7)	30.6 (10.7)	37.2 (11.7)	31.9 (9.18)	194	0.029	Anova
Female, n	61 (69%)	29 (66%)	24 (75%)	21 (72%)	135	0.83	Chi2
Number of relapses, mean (standard deviation)	1.33 (0.617)	1.61 (0.754)	2.19 (1.09)	3.03 (1.78)	194	<0.001	Kruskal-Wallis
EDSS	1.72 (1.58)	1.71 (1.88)	2.55 (2.13)	2.53 (1.88)	180	0.042	Anova
Time before HET	5.72 (5.23)	13.3 (16.6)	24.2 (30.6)	46.6 (42.3)	194	<0.001	Kruskal-Wallis
Infratentorial lesion, n	53 (80%)	22 (76%)	13 (59%)	14 (67%)	102	0.21	Chi2
Supratentorial lesion (JC/PV), n	79 (99%)	36 (95%)	22 (76%)	26 (100%)	163	<0.001	Fisher
Gadolinium enhancement, n	47 (75%)	19 (59%)	14 (70%)	8 (62%)	88	0.44	Fisher
Number of territories, n							
1	31 (35%)	19 (44%)	16 (57%)	11 (39%)	77	0.44	Fisher
2	47 (53%)	19 (44%)	8 (29%)	14 (50%)	88	-	-
3	11 (12%)	5 (12%)	4 (14%)	3 (11%)	23	-	-
At least 9 cerebral lesions, n	51 (86%)	23 (79%)	15 (71%)	15 (83%)	104	0.45	Fisher
Medullar lesion, n	26 (90%)	14 (100%)	9 (82%)	8 (89%)	57	0.43	Fisher

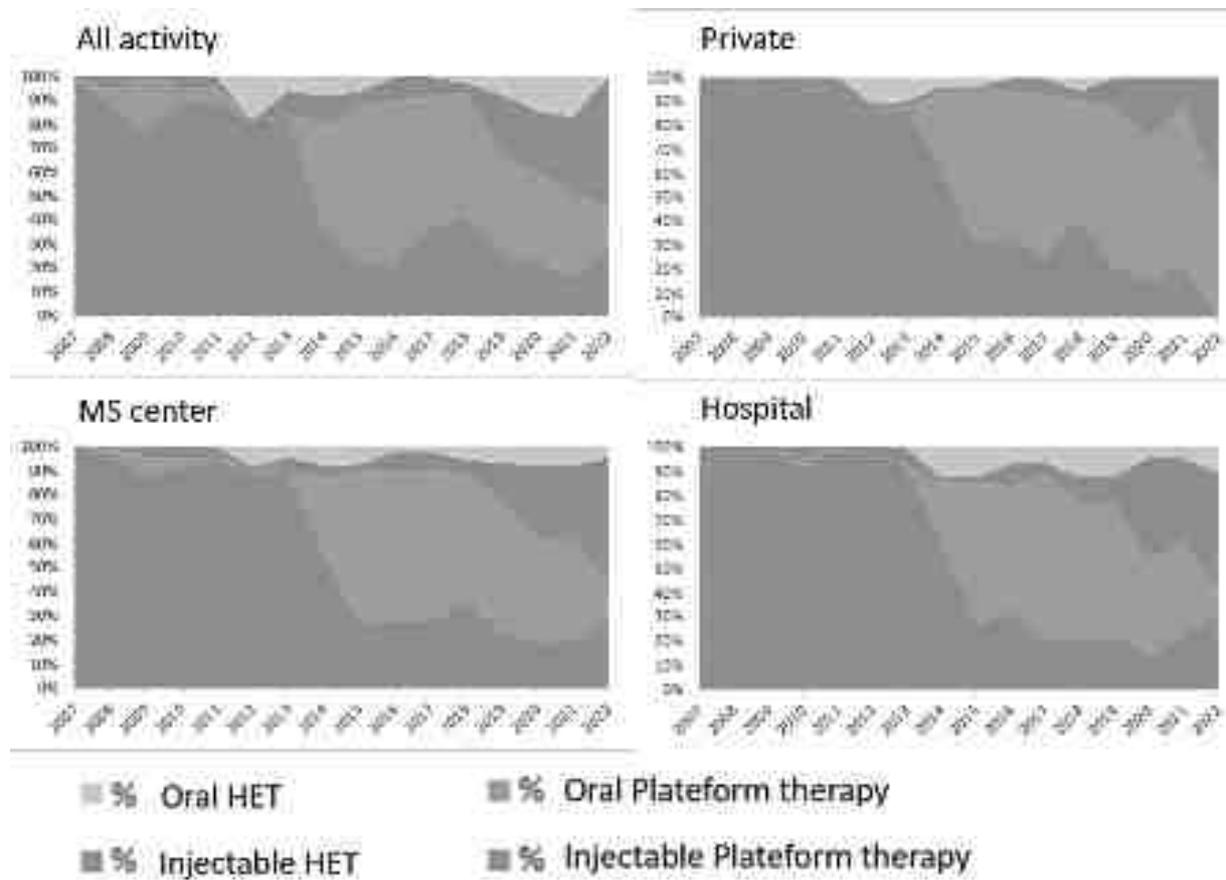
Abbreviations. EDSS: expanded disability status scale; JC: juxtacortical; HET: high-efficacy treatment; PV: periventricular.

Figure 1: Prescription of the first DMT : proportion of treatments over years



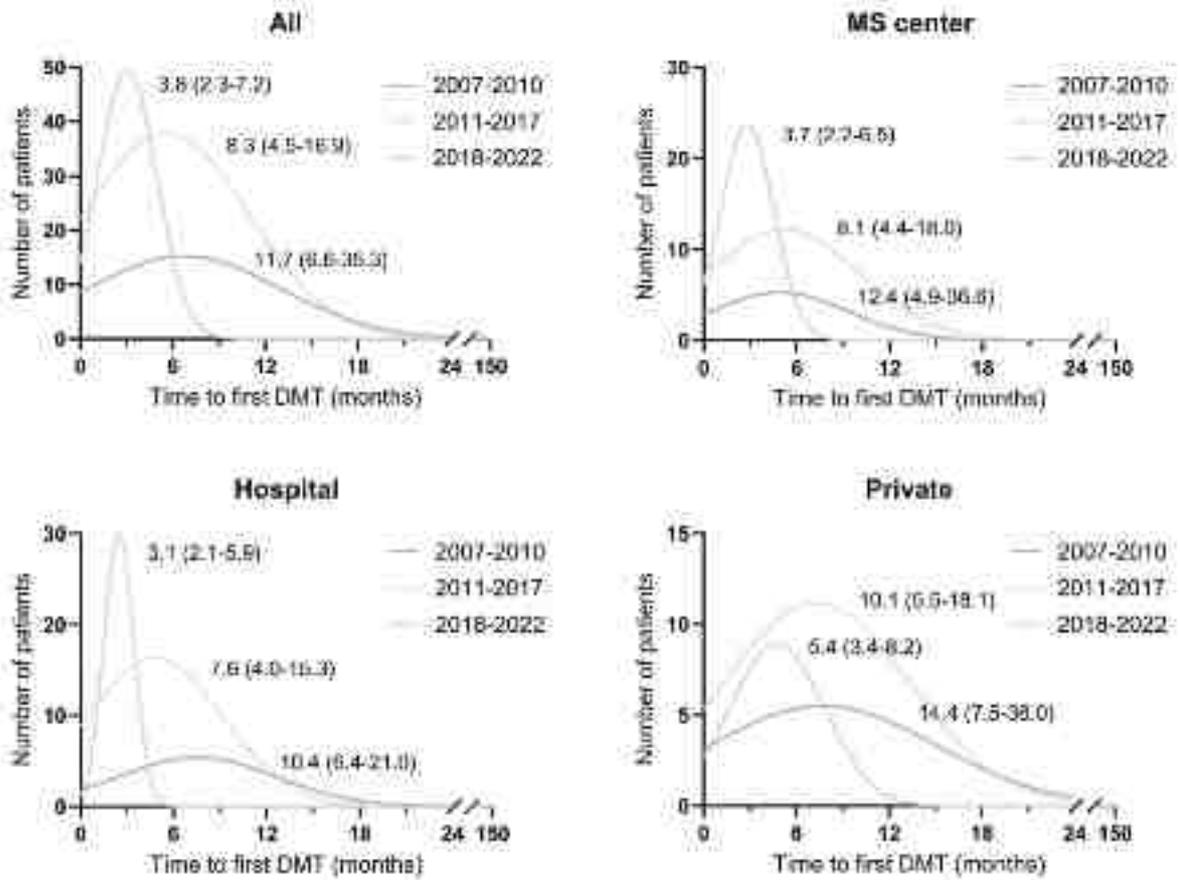
Abbreviations. DMT: disease-modifying treatment

Figure 2: Prescription of the first disease-modifying treatment: proportion of treatments according to efficacy and route of administration



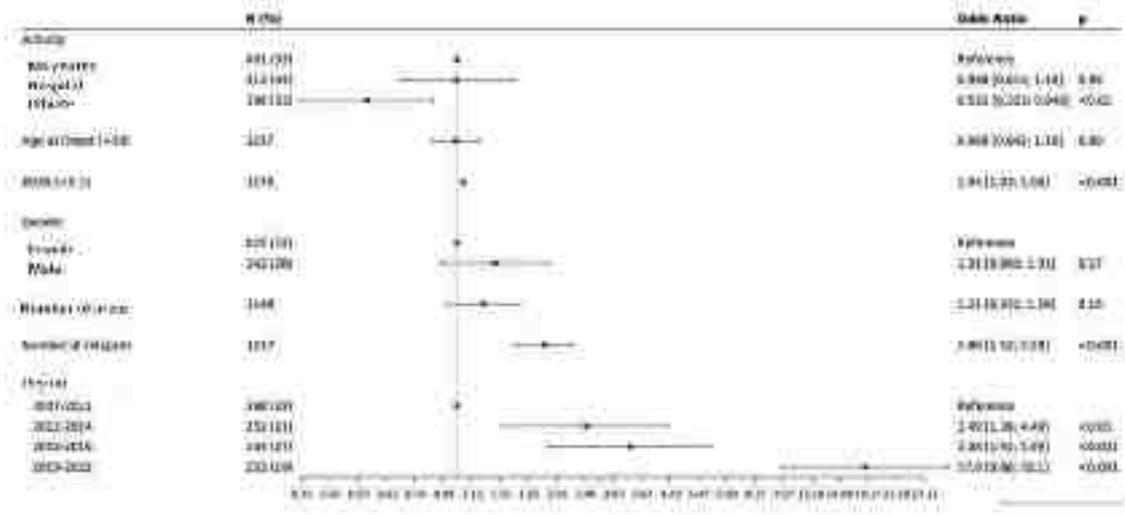
Abbreviations. DMT: disease-modifying treatment.

Figure 3: Time before setting up the first treatment over time period



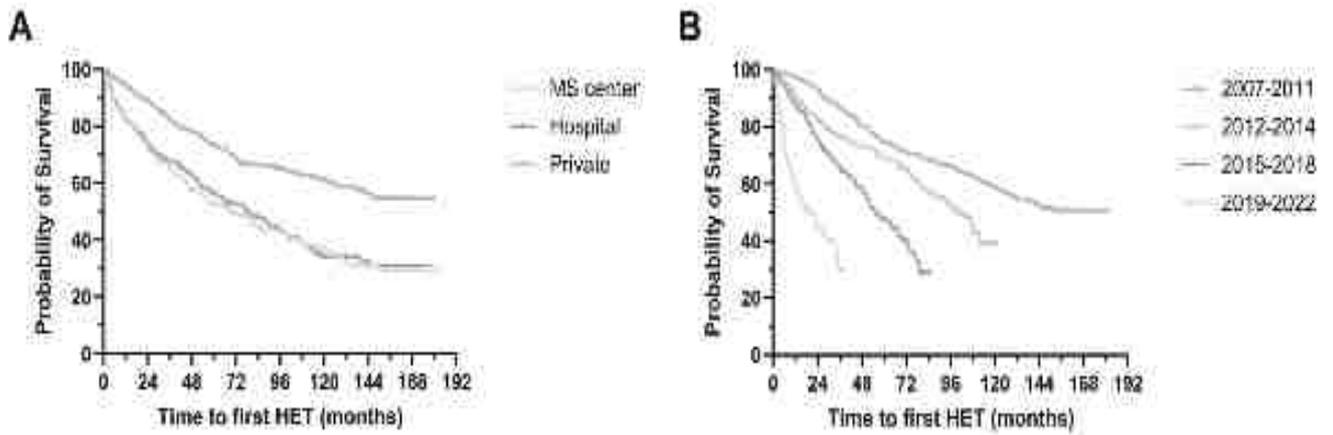
Abbreviations. MS: multiple sclerosis.

Figure 4: proportion of patients on HET from the onset in multivariate analysis



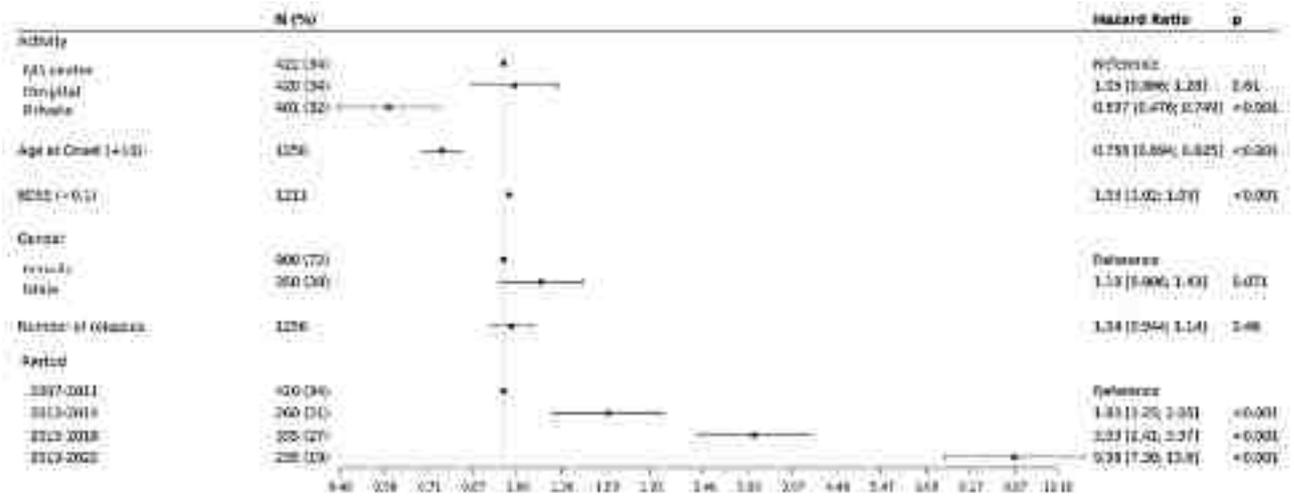
Abbreviations. HET: high-efficacy treatment; MS: multiple sclerosis.

Figure 5: Survival analysis: time to high efficacy treatment according practice and period.



Abbreviations. HET: high-efficacy treatment.

Figure 6: Survival analysis: time before setting up HET in multivariate analysis



Abbreviations. HET: high-efficacy treatment; MS: multiple sclerosis.

References

1. Tintore M, Cobo-Calvo A, Carbonell P, Arrambide G, Otero-Romero S, Río J, et al. Effect of Changes in MS Diagnostic Criteria Over 25 Years on Time to Treatment and Prognosis in Patients With Clinically Isolated Syndrome. *Neurology*. 26 oct 2021;97(17):e1641-52.
2. Calabrese M, Marastoni D, Crescenzo F, Scalfari A. Early multiple sclerosis: diagnostic challenges in clinically and radiologically isolated syndrome patients. *Curr Opin Neurol*. 1 juin 2021;34(3):277-85.
3. Prosperini L, Ruggieri S, Haggiag S, Tortorella C, Pozzilli C, Gasperini C. Prognostic Accuracy of NEDA-3 in Long-term Outcomes of Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. nov 2021;8(6):e1059.
4. Rotstein D, Solomon JM, Sormani MP, Montalban X, Ye XY, Dababneh D, et al. Association of No Evidence of Disease Activity With No Long-term Disability Progression in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*. 26 avr 2022;10.1212/WNL.0000000000200549.
5. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies | Infectious Diseases | JAMA Neurology | JAMA Network [Internet]. [cité 31 juill 2023]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2752284>
6. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Craveiro L, Chognot C, Hughes R, et al. Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurology*. 19 oct 2021;97(16):e1546-59.
7. 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.
8. He A, Merkel B, Brown JW, 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.
9. Ontaneda D, Tallantyre E, Kalincik T, Planchon SM, Evangelou N. Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 1 oct 2019;18(10):973-80.
10. EDMUS :: EGS scale [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: https://www.edmus.org/en/proj/ms_egs.html
11. Medistica. pvalue.io. 2019 [cité 25 juill 2023]. pvalue.io, a GUI of R statistical software for scientific medical publications. Disponible sur: <https://www.pvalue.io>
12. Kavaliunas A, Manouchehrinia A, Stawiarz L, Ramanujam R, Agholme J, Hedström AK, et al. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. août 2017;23(9):1233-40.
13. Spelman T, Magyari M, Piehl F, Svenningsson A, Rasmussen PV, Kant M, et al. Treatment Escalation vs Immediate Initiation of Highly Effective Treatment for Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Data From 2 Different National Strategies. *JAMA Neurol*. 1 oct 2021;78(10):1197-204.

14. Hrnčiarová T, Drahoš J, Spelman T, Hillert J, Lycke J, Kubala Havrdová E, et al. Does initial high efficacy therapy in multiple sclerosis surpass escalation treatment strategy? A comparison of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the Czech and Swedish national multiple sclerosis registries. *Mult Scler Relat Disord*. août 2023;76:104803.
15. Johns Hopkins University. A Pragmatic Trial to Evaluate the Intermediate-term Effects of Early, Aggressive Versus Escalation Therapy in People With Multiple Sclerosis [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 mars [cité 27 juill 2023]. Report No.: NCT03500328. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03500328>
16. Ontaneda D, Tallantyre EC, Raza PC, Planchon SM, Nakamura K, Miller D, et al. Determining the effectiveness of early intensive versus escalation approaches for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: The DELIVER-MS study protocol. *Contemp Clin Trials*. août 2020;95:106009.
17. Multiple sclerosis in older adults: the clinical profile and impact of interferon Beta treatment - PubMed [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25922836/>
18. Ayzenberg I, Hoepner R, Kleiter I. Fingolimod for multiple sclerosis and emerging indications: appropriate patient selection, safety precautions, and special considerations. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:261-72.
19. Musella A, Gentile A, Rizzo FR, De Vito F, Fresegna D, Bullitta S, et al. Interplay Between Age and Neuroinflammation in Multiple Sclerosis: Effects on Motor and Cognitive Functions. *Front Aging Neurosci*. 1 janv 2018;10:238.
20. Lamb YN. Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis. *Drugs*. févr 2022;82(3):323-34.
21. Chisari CG, Sgarlata E, Arena S, Toscano S, Luca M, Patti F. Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review. *J Neurol*. janv 2022;269(1):159-83.

X. Bibliographie

1. Les formes atypiques de sclérose en plaques et formes frontières – Académie Nationale de Médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 26 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/les-formes-atypiques-de-sclerose-en-plaques-et-formes-frontieres/>
2. Yang JH, Rempe T, Whitmire N, Dunn-Pirio A, Graves JS. Therapeutic Advances in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 3 juin 2022;13:824926.
3. 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.
4. Freeman L, Longbrake EE, Coyle PK, Hendin B, Vollmer T. High-Efficacy Therapies for Treatment-Naïve Individuals with Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2022;36(12):1285- 99.
5. Hyun JW, Kim SH, Jeong IH, Ahn SW, Huh SY, Park MS, et al. Utility of the Rio Score and Modified Rio Score in Korean Patients with Multiple Sclerosis. *Aktas O, éditeur. PLOS ONE*. 26 mai 2015;10(5):e0129243.
6. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria - *The Lancet Neurology* [Internet]. [cité 30 juill 2023]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/article/S1474-4422\(17\)30470-2/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S1474-4422(17)30470-2/fulltext)
7. HAAS L. Multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. févr 1999;66(2):237.
8. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. déc 2018;31(6):752- 9.
9. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JPA, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol*. mars 2015;14(3):263- 73.
10. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*. mai 2010;9(5):520- 32.
11. Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques - *ScienceDirect* [Internet]. [cité 26 juill 2023]. Disponible sur:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1762423104000515>

12. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 4 sept 2018;8(9):a028928.
13. Object object. Multiple sclerosis. [cité 30 juill 2023]; Disponible sur: https://core.ac.uk/reader/1813321?utm_source=linkout
14. Palmer AJ, van der Mei I, Taylor BV, Clarke PM, Simpson S, Ahmad H. Modelling the impact of multiple sclerosis on life expectancy, quality-adjusted life years and total lifetime costs: Evidence from Australia. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* avr 2020;26(4):411- 20.
15. University of California, San Francisco MS-EPIC Team:, Cree BAC, Gourraud PA, Oksenberg JR, Bevan C, Crabtree-Hartman E, et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol.* oct 2016;80(4):499- 510.
16. Australian Journal of General Practice [Internet]. [cité 26 juill 2023]. Multiple sclerosis diagnosis therapy and prognosis. Disponible sur: <https://www1.racgp.org.au/ajgp/2022/april/multiple-sclerosis-diagnosis-therapy-and-prognosis>
17. Baldassari L, Soldán M. Natural History of Multiple Sclerosis. In 2021. p. 89- 104.
18. Simonsen CS, Flemmen HØ, Broch L, Brunborg C, Berg-Hansen P, Moen SM, et al. The course of multiple sclerosis rewritten: a Norwegian population-based study on disease demographics and progression. *J Neurol.* avr 2021;268(4):1330- 41.
19. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA.* 23 févr 2021;325(8):765- 79.
20. Pardo G, Jones DE. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *J Neurol.* 2017;264(12):2351- 74.
21. Yang JH, Rempe T, Whitmire N, Dunn-Pirio A, Graves JS. Therapeutic Advances in Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 2022;13:824926.
22. Angelis FD, John NA, Brownlee WJ. Disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *BMJ.* 27 nov 2018;363:k4674.
23. VIDAL [Internet]. [cité 30 juill 2023]. BETAFERON 250 µg/ml pdre/solv p sol inj en seringue préremplie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/betaferon-250-mcg-ml-pdre-solv-p-sol-inj-en-seringue-preremplie-76142.html>

24. Résumé des caractéristiques du produit - MITOXANTRONE ACCORD 2 mg/mL, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 30 juill 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61760943&typedoc=R#RcpTitulaireAmm>
25. VIDAL [Internet]. [cité 30 juill 2023]. COPAXONE 40 mg/ml sol inj en seringue préremplie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/copaxone-40-mg-ml-sol-inj-en-seringue-preremplie-165521.html>
26. Natalizumab (TYSABRI®) [Acthera] [Internet]. [cité 14 juill 2023]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Natalizumab__TYSABRIJ__1.html
27. 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.
28. Pregnancy and multiple sclerosis: 2022 recommendations from the French multiple sclerosis society - PubMed [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36317497/>
29. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. avr 1993;43(4):655- 61.
30. PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology*. 26 juin 2001;56(12):1628- 36.
31. 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.
32. 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.

33. VIDAL [Internet]. [cité 30 juill 2023]. Tériflunomide : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/teriflunomide-24077.html>
34. 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.
35. 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.
36. 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. *N Engl J Med.* 20 sept 2012;367(12):1098- 107.
37. 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.
38. 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.
39. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, Confavreux C, Giovannoni G, Galetta SL, et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol.* mars 2009;256(3):405- 15.
40. Rituximab : substance active à effet thérapeutique - VIDAL [Internet]. [cité 30 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/rituximab-18205.html>
41. Ocrélizumab : substance active à effet thérapeutique - VIDAL [Internet]. [cité 30 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/ocrelizumab-25168.html>
42. Luna G, Alping P, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, et al. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. *JAMA Neurol.* 1 févr 2020;77(2):184- 91.
43. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Craveiro L, Chognot C, Hughes R, et al. Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurology.*

- 19 oct 2021;97(16):e1546- 59.
44. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis | NEJM [Internet]. [cité 30 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1601277>
 45. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis | NEJM [Internet]. [cité 30 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1917246>
 46. Svenningsson A, Frisell T, Burman J, Salzer J, Fink K, Hallberg S, et al. Safety and efficacy of rituximab versus dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis or clinically isolated syndrome in Sweden: a rater-blinded, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* août 2022;21(8):693- 703.
 47. Ontaneda D, Tallantyre E, Kalincik T, Planchon SM, Evangelou N. Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 1 oct 2019;18(10):973- 80.
 48. Rituximab vs Ocrelizumab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. | Semantic Scholar [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Rituximab-vs-Ocrelizumab-in-Relapsing-Remitting-Roos-Hughes/fff0f81aec2158be4f02f1c6640b13db5ca9b151>
 49. Freeman L, Longbrake EE, Coyle PK, Hendin B, Vollmer T. High-Efficacy Therapies for Treatment-Naïve Individuals with Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *CNS Drugs.* 2022;36(12):1285- 99.
 50. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 4 févr 2010;362(5):416- 26.
 51. VIDAL [Internet]. [cité 30 juill 2023]. Alemtuzumab : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/alemtuzumab-21871.html>
 52. Syed YY. Alemtuzumab: A Review in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *Drugs.* janv 2021;81(1):157- 68.
 53. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet.* 24 nov 2012;380(9856):1829- 39.

54. VIDAL [Internet]. [cité 30 juill 2023]. GILENYA 0,5 mg gél. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gilenya-0-5-mg-gel-106377.html>
55. 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.
56. Sun Y, Yang Y, Wang Z, Jiang F, Chen Z, Wang Z. Ozanimod for Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol.* 20 nov 2020;11:589146.
57. 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.
58. Masson E. EM-Consulte. [cité 30 juill 2023]. Fiches pratiques thérapeutiques pour la prise en charge des patients atteints de sclérose en plaques. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1597225/figures/fiches-pratiques-therapeutiques-pour-la-prise-en-c>
59. VIDAL [Internet]. [cité 30 juill 2023]. Mitoxantrone : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/mitoxantrone-6986.html>
60. Martinelli Boneschi F, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 19 oct 2005;(4):CD002127.
61. Genc B, Bozan HR, Genc S, Genc K. Stem Cell Therapy for Multiple Sclerosis. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1084:145- 74.
62. Rush CA, Atkins HL, Freedman MS. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* mars 2019;9(3):a029082.
63. Muraro PA, Martin R, Mancardi GL, Nicholas R, Sormani MP, Saccardi R. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* juill 2017;13(7):391- 405.
64. Degenhardt A, Ramagopalan SV, Scalfari A, Ebers GC. Clinical prognostic factors in

- multiple sclerosis: a natural history review. *Nat Rev Neurol*. déc 2009;5(12):672- 82.
65. Bergamaschi R. Prognostic factors in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol*. 2007;79:423- 47.
66. Brownlee WJ, Altmann DR, Prados F, Miszkiel KA, Eshaghi A, Gandini Wheeler-Kingshott CAM, et al. Early imaging predictors of long-term outcomes in relapse-onset multiple sclerosis. *Brain J Neurol*. 1 août 2019;142(8):2276- 87.
67. Van Wijmeersch B, Hartung HP, Vermersch P, Pugliatti M, Pozzilli C, Grigoriadis N, et al. Using personalized prognosis in the treatment of relapsing multiple sclerosis: A practical guide. *Front Immunol*. 2022;13:991291.
68. Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype - PubMed [Internet]. [cité 28 juill 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32530385/>
69. Benkert P, Meier S, Schaedelin S, Manouchehrinia A, Yaldizli Ö, Maceski A, et al. Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: a retrospective modelling and validation study. *Lancet Neurol*. 1 mars 2022;21(3):246- 57.
70. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 28 juill 2023]. La sclérose en plaques. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272001/fr/la-sclerose-en-plaques
71. 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.
72. Gholipour T, Healy B, Baruch NF, Weiner HL, Chitnis T. Demographic and clinical characteristics of malignant multiple sclerosis. *Neurology*. 7 juin 2011;76(23):1996- 2001.
73. Menon S, Shirani A, Zhao Y, Oger J, Traboulsee A, Freedman MS, et al. Characterising aggressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. nov 2013;84(11):1192- 8.
74. NEDA status in highly active MS can be more easily obtained with autologous hematopoietic stem cell transplantation than other drugs - Maria Pia Sormani, Paolo A Muraro, Riccardo Saccardi, Gianluigi Mancardi, 2017 [Internet]. [cité 30 juill 2023]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1352458516645670>
75. Ellenberger D, Flachenecker P, Fneish F, Frahm N, Hellwig K, Paul F, et al. Aggressive

- multiple sclerosis: a matter of measurement and timing. *Brain*. 11 nov 2020;143(11):e97.
76. Kalincik T, Horakova D, Spelman T, Jokubaitis V, Trojano M, Lugaresi A, et al. Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing–remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2015;77(3):425- 35.
77. 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.
78. Río J, Ruiz-Peña JL. Short-term suboptimal response criteria for predicting long-term non-response to first-line disease modifying therapies in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 15 févr 2016;361:158- 67.
79. Score modifié de Rio – sfsep.org [Internet]. [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://sfsep.org/score-modifie-de-rio/>
80. Rojas JI, Patrucco L, Míguez J, Besada C, Cristiano E. Brain atrophy in radiologically isolated syndromes. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging*. 2015;25(1):68- 71.
81. 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.
82. Chataway J. Evolving diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 1 févr 2018;17(2):118.
83. Mattson DH. Update on the diagnosis of multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. mai 2002;2(3):319- 28.
84. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, Hobart J, Kobelt G, Pepper G, et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. sept 2016;9 Suppl 1:S5- 48.
85. 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.
86. 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.

87. Application of the 2010 revised criteria for the diagnosis of multiple sclerosis to patients with clinically isolated syndromes - Runia - 2013 - European Journal of Neurology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 31 juill 2023]. Disponible sur:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.12243>
88. Marrie RA, Cutter G, Tyry T, Hadjimichael O, Campagnolo D, Vollmer T. Changes in the ascertainment of multiple sclerosis. *Neurology*. 11 oct 2005;65(7):1066- 70.
89. Tintore M, Cobo-Calvo A, Carbonell P, Arrambide G, Otero-Romero S, Río J, et al. Effect of Changes in MS Diagnostic Criteria Over 25 Years on Time to Treatment and Prognosis in Patients With Clinically Isolated Syndrome. *Neurology*. 26 oct 2021;97(17):e1641- 52.
90. Ferreira-Atuesta C, Reyes S, Giovanonni G, Gnanapavan S. The Evolution of Neurofilament Light Chain in Multiple Sclerosis. *Front Neurosci*. 2021;15:642384.
91. Sahraian MA, Eshaghi A. Role of MRI in diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 1 sept 2010;112(7):609- 15.
92. Hartung HP. Early treatment and dose optimisation BENEFIT and BEYOND. *J Neurol*. sept 2005;252 Suppl 3:iii44- 50.
93. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med*. 28 sept 2000;343(13):898- 904.
94. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Leocani L, Bajenaru O, et al. Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. juill 2013;19(8):1074- 83.
95. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, Comi G, Freedman MS, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. oct 2014;13(10):977- 86.
96. Comi G. Shifting the paradigm toward earlier treatment of multiple sclerosis with interferon beta. *Clin Ther*. juin 2009;31(6):1142- 57.
97. Kavaliunas A, Manouchehrinia A, Stawiarz L, Ramanujam R, Agholme J, Hedström AK, et al. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. *Mult Scler*

Houndmills Basingstoke Engl. août 2017;23(9):1233- 40.

98. Early versus later treatment start in multiple sclerosis: a register- based cohort study - Chalmer - 2018 - European Journal of Neurology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 31 juill 2023]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ene.13692>
99. 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.
100. Rotstein D, Solomon JM, Sormani MP, Montalban X, Ye XY, Dababneh D, et al. Association of No Evidence of Disease Activity With No Long-term Disability Progression in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*. 26 avr 2022;10.1212/WNL.0000000000200549.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. Schmierer K, Sørensen PS, Baker D. Highly effective disease-modifying treatment as initial MS therapy. *Curr Opin Neurol*. 1 juin 2021;34(3):286- 94.
105. [cité 31 juill 2023]. Disponible sur: [https://www.bing.com/search?q=He+A%2C+Merkel+B%2C+Brown+JWL%2C+Zhovits+Ryerson+L%2C+Kister+I%2C+Malpas+CB%2C+et+al.+Timing+of+high-efficacy+therapy+for+multiple+sclerosis%3A+a+retrospective+observational+cohort+study.+Lancet+Neurol.+2020%3B19\(4\)%3A307%E2%80%93316.+%5BPubMed%5D+%5BGoogle+Scholar%5D+%5BRef+list%5D&cvid=bf527760a2ce4fa89e93f8871d609f0e&aqs=edge.0.69i59.239j0j9&FORM=ANAB01&PC=U531](https://www.bing.com/search?q=He+A%2C+Merkel+B%2C+Brown+JWL%2C+Zhovits+Ryerson+L%2C+Kister+I%2C+Malpas+CB%2C+et+al.+Timing+of+high-efficacy+therapy+for+multiple+sclerosis%3A+a+retrospective+observational+cohort+study.+Lancet+Neurol.+2020%3B19(4)%3A307%E2%80%93316.+%5BPubMed%5D+%5BGoogle+Scholar%5D+%5BRef+list%5D&cvid=bf527760a2ce4fa89e93f8871d609f0e&aqs=edge.0.69i59.239j0j9&FORM=ANAB01&PC=U531)

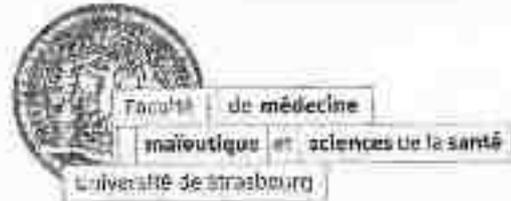
106. Johns Hopkins University. A Pragmatic Trial to Evaluate the Intermediate-term Effects of Early, Aggressive Versus Escalation Therapy in People With Multiple Sclerosis [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 mars [cité 27 juill 2023]. Report No.: NCT03500328. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03500328>
107. Ontaneda D, Tallantyre EC, Raza PC, Planchon SM, Nakamura K, Miller D, et al. Determining the effectiveness of early intensive versus escalation approaches for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: The DELIVER-MS study protocol. *Contemp Clin Trials*. août 2020;95:106009.
108. Duchesneau ED, Kinlaw AC, Jonsson Funk M, Pate V, Lund JL. Trends in the use of disease-modifying therapies among reproductive-aged women with multiple sclerosis in the United States from 2010 to 2019. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. avr 2022;31(4):481- 7.
109. Spelman T, Magyari M, Piehl F, Svenningsson A, Rasmussen PV, Kant M, et al. Treatment Escalation vs Immediate Initiation of Highly Effective Treatment for Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Data from 2 Different National Strategies. *JAMA Neurol*. 1 oct 2021;78(10):1197- 204.
110. Hrnčiarová T, Drahoš J, Spelman T, Hillert J, Lycke J, Kubala Havrdová E, et al. Does initial high efficacy therapy in multiple sclerosis surpass escalation treatment strategy? A comparison of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the Czech and Swedish national multiple sclerosis registries. *Mult Scler Relat Disord*. août 2023;76:104803.
111. Ontaneda D, Tallantyre E, Kalincik T, Planchon SM, Evangelou N. Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. oct 2019;18(10):973- 80.
112. Shirani A, Zhao Y, Petkau J, Gustafson P, Karim ME, Evans C, et al. Multiple sclerosis in older adults: the clinical profile and impact of interferon Beta treatment. *BioMed Res Int*. 2015;2015:451912.
113. Ayzenberg I, Hoepner R, Kleiter I. Fingolimod for multiple sclerosis and emerging indications: appropriate patient selection, safety precautions, and special considerations. *Ther Clin Risk Manag*. 19 févr 2016;12:261- 72.
114. EverydayHealth.com [Internet]. 2023 [cité 31 juill 2023]. How Age Affects Multiple Sclerosis

Symptoms and Progression. Disponible sur: <https://www.everydayhealth.com/multiple-sclerosis/symptoms/multiple-sclerosis-age-progression/>

115. Musella A, Gentile A, Rizzo FR, De Vito F, Fresegna D, Bullitta S, et al. Interplay Between Age and Neuroinflammation in Multiple Sclerosis: Effects on Motor and Cognitive Functions. *Front Aging Neurosci.* 8 août 2018;10:238.

XI. Attestation sur l'honneur

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Document avec signature originale devant être joint :

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

Nom : Didier Jean Prénom : Judicella

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 1991 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 qui 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'encausse en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

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

Signature originale :

A Strasbourg le 16/08/2023

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