



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2024

Thèse N°448

# La place du Fingolimod dans le traitement de la sclérose en plaques rémittente

---

## THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 04/11/2024

PAR

**Mr. Ayoub NIDALI**

Né Le 09 Février 1999 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

---

## MOTS-CLÉS

Sclérose en plaques - Traitement - Fingolimod - Efficacité - Sécurité

---

## JURY

M.	<b>N. KISSANI</b> Professeur de Neurologie	PRESIDENT
M.	<b>J. OUMERZOUK</b> Professeur de Neurologie	RAPPORTEUR
M.	<b>M. CHRAA</b> Professeur de Physiologie	} JUGES
Mme.	<b>N. LOUHAB</b> Professeur de Neurologie	
M.	<b>N. HAMMOUNE</b> Professeur de Radiologie	



# بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

{رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ  
الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ  
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ  
لِي فِي ذُرِّيَّتِي إِنِّي تُبْتُ إِلَيْكَ  
وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ }

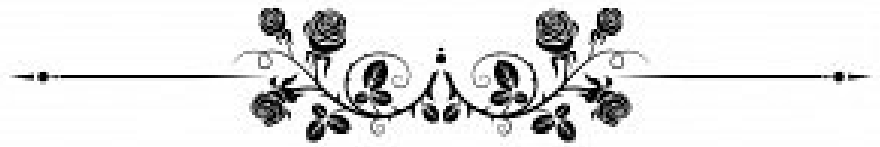


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ﴿٣٢﴾

صَدِّقَ قَوْلِ اللَّهِ الْعَظِيمِ



## Serment d'Hippocrate

***Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.***

***Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.***

***Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.***

***Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.***

***Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.***

***Les médecins seront mes frères.***

***Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune Considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.***

***Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.***

***Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.***

***Je m'y engage librement et sur mon honneur.***

**Déclaration Genève, 1948**



**LISTE DES PROFESSEURS**



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI  
: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

**ADMINISTRATION**

Doyen

: Pr. Said ZOUHAIR

Vice doyen de la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen des Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen Chargé de la Pharmacie

: Pr. Oualid ZIRAOUI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**LISTE NOMINATIVE DU PERSONNEL ENSEIGNANTS CHERCHEURS PERMANANT**

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialité
01	ZOUHAIR Said (DOYEN)	P.E.S	Microbiologie
02	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
03	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
04	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
05	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
06	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
07	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
08	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
09	KISSANI Najib	P.E.S	Neurologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophtalmologie
12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie
13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale

15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie
16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	BOUSKRAOUI Mohammed	P.E.S	Pédiatrie
18	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
19	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
20	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
21	BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
22	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
23	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
24	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
25	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
26	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
27	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
28	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
29	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
30	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
31	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
32	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
33	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
34	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
35	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
36	AIT AMEUR Mustapha	P.E.S	Hématologie biologique
37	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
38	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
39	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
40	CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
41	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses

42	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
43	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
44	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
45	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
46	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie

47	FOURAJI Karima	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
48	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
49	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
50	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
51	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
52	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
53	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
54	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
55	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
56	OUALI IDRISSE Mariem	P.E.S	Radiologie
57	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
58	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
59	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
60	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
61	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophtalmologie
62	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
63	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anesthésie-réanimation
64	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie
65	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
66	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
67	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
68	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie



69	MADHAR Si Mohamed	P.E.S	Traumato-orthopédie
70	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato-orthopédie
71	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
72	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
73	LAKMICHY Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
74	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
75	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
76	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
77	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie

78	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
79	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
80	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
81	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
82	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
83	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
84	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
85	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophtalmologie
86	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
87	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
88	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
89	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
90	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
91	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
92	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
93	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
94	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
95	EL IDRISSE SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie

96	RADA Nouredine	P.E.S	Pédiatrie
97	BOURRAHOUEAT Aicha	P.E.S	Pédiatrie
98	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
99	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
100	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
101	TAZI Mohamed Illias	P.E.S	Hématologie clinique
102	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
103	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
104	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
105	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
106	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
107	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
108	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique

109	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
110	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
111	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
112	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
113	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
114	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
115	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
116	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
117	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
118	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
119	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
120	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
121	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
122	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie

123	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
124	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
125	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
126	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
127	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
128	LAKOUICHMI Mohammed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
129	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
130	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
131	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
132	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
133	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
134	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
135	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
136	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
137	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
138	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique

139	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie
140	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
141	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
142	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
143	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
144	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
145	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
146	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
147	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
148	BELHADJ Ayoub	Pr Ag	Anesthésie-réanimation

149	BOUZERDA Abdelmajid	Pr Ag	Cardiologie
150	ARABI Hafid	Pr Ag	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
151	ARSALANE Adil	Pr Ag	Chirurgie thoracique
152	SEDDIKI Rachid	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
153	ABDELFETTAH Youness	Pr Ag	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
154	REBAHI Houssam	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
155	BENNAOUI Fatiha	Pr Ag	Pédiatrie
156	ZOUIZRA Zahira	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
157	SEBBANI Majda	Pr Ag	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
158	ABDOU Abdessamad	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
159	HAMMOUNE Nabil	Pr Ag	Radiologie
160	ESSADI Ismail	Pr Ag	Oncologie médicale
161	MESSAOUDI Redouane	Pr Ag	Ophtalmologie
162	ALJALIL Abdelfattah	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
163	LAFFINTI Mahmoud Amine	Pr Ag	Psychiatrie
164	RHARRASSI Issam	Pr Ag	Anatomie-pathologique
165	ASSERRAJI Mohammed	Pr Ag	Néphrologie
166	JANAH Hicham	Pr Ag	Pneumo-phtisiologie
167	NASSIM SABAH Taoufik	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
168	ELBAZ Meriem	Pr Ag	Pédiatrie

169	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie
170	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
171	GEBRATI Lhoucine	MC Hab	Chimie
172	FDIL Naima	MC Hab	Chimie de coordination bio-organique
173	LOQMAN Souad	MC Hab	Microbiologie et toxicologie environnementale
174	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie

175	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
176	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
177	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
178	MAOUJOURD Omar	Pr Ag	Néphrologie
179	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
180	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
181	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
182	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
183	OUMERZOUK Jawad	Pr Ag	Neurologie
184	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
185	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
186	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
187	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
188	DAMI Abdallah	Pr Ag	Médecine Légale
189	AZIZ Zakaria	Pr Ag	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
190	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
191	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
192	EL FAKIRI Karima	Pr Ag	Pédiatrie
193	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
194	LAHMINI Widad	Pr Ag	Pédiatrie
195	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
196	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
197	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
198	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
199	SAYAGH Sanae	Pr Ag	Hématologie

200	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
201	CHAHBI Zakaria	Pr Ag	Maladies infectieuses
202	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ag	Anatomie
203	DARFAOUI Mouna	Pr Ag	Radiothérapie
204	EL-QADIRY Raby	Pr Ag	Pédiatrie
205	ELJAMILI Mohammed	Pr Ag	Cardiologie
206	HAMRI Asma	Pr Ag	Chirurgie Générale
207	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ag	Parasitologie mycologie
208	ELATIQUI Oumkeltoum	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
209	BENZALIM Meriam	Pr Ag	Radiologie
210	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ass	Biochimie
211	LAMRANI HANCI Asmae	Pr Ag	Microbiologie-virologie
212	HAJHOUI Farouk	Pr Ag	Neurochirurgie
213	EL KHASSOUI Amine	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique
214	MEFTAH Azzelarab	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
215	DOUIREK Fouzia	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
216	BELARBI Marouane	Pr Ass	Néphrologie
217	AMINE Abdellah	Pr Ass	Cardiologie
218	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ass	Cardiologie
219	WARDA Karima	MC	Microbiologie
220	EL AMIRI My Ahmed	MC	Chimie de Coordination bio-organique
221	ROUKHSI Redouane	Pr Ass	Radiologie
222	EL GAMRANI Younes	Pr Ass	Gastro-entérologie
223	ARROB Adil	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
224	SALLAHI Hicham	Pr Ass	Traumatologie-orthopédie
225	SBAAI Mohammed	Pr Ass	Parasitologie-mycologie
226	FASSI Fihri Mohamed jawad	Pr Ass	Chirurgie générale
227	BENCHAFAI Ilias	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie

228	EL JADI Hamza	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
229	SLIOUI Badr	Pr Ass	Radiologie
230	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ass	Anatomie pathologique

231	YAHYAOUI Hicham	Pr Ass	Hématologie
232	ABALLA Najoua	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
233	MOUGUI Ahmed	Pr Ass	Rhumatologie
234	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
235	AABBASSI Bouchra	Pr Ass	Pédopsychiatrie
236	SBAI Asma	MC	Informatique
237	HAZIME Raja	Pr Ass	Immunologie
238	CHEGGOUR Mouna	MC	Biochimie
239	RHEZALI Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
240	ZOUITA Btissam	Pr Ass	Radiologie
241	MOULINE Souhail	Pr Ass	Microbiologie-virologie
242	AZIZI Mounia	Pr Ass	Néphrologie
243	BENYASS Youssef	Pr Ass	Traumato-orthopédie
244	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ass	Dermatologie
245	YANISSE Siham	Pr Ass	Pharmacie galénique
246	DOULHOUSNE Hassan	Pr Ass	Radiologie
247	KHALLIKANE Said	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
248	BENAMEUR Yassir	Pr Ass	Médecine nucléaire
249	ZIRAOUI Oualid	Pr Ass	Chimie thérapeutique
250	IDALENE Malika	Pr Ass	Maladies infectieuses
251	LACHHAB Zineb	Pr Ass	Pharmacognosie
252	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ass	Dermatologie
253	AHBALA Tariq	Pr Ass	Chirurgie générale
254	LALAOUI Abdessamad	Pr Ass	Pédiatrie

255	ESSAFTI Meryem	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
256	RACHIDI Hind	Pr Ass	Anatomie pathologique
257	FIKRI Oussama	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
258	EL HAMDAOUI Omar	Pr Ass	Toxicologie
259	EL HAJJAMI Ayoub	Pr Ass	Radiologie
260	BOUMEDIANE El Mehdi	Pr Ass	Traumato-orthopédie
261	RAFI Sana	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques

262	JEBRANE Ilham	Pr Ass	Pharmacologie
263	LAKHDAR Youssef	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
264	LGHABI Majida	Pr Ass	Médecine du Travail
265	AIT LHAJ El Houssaine	Pr Ass	Ophtalmologie
266	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Pr Ass	Chirurgie générale
267	EL MOUHAFID Faisal	Pr Ass	Chirurgie générale
268	AHMANNA Hussein-choukri	Pr Ass	Radiologie
269	AIT M'BAREK Yassine	Pr Ass	Neurochirurgie
270	ELMASRIOUI Joumana	Pr Ass	Physiologie
271	FOURA Salma	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
272	LASRI Najat	Pr Ass	Hématologie clinique
273	BOUKTIB Youssef	Pr Ass	Radiologie
274	MOUROUTH Hanane	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
275	BOUZID Fatima zahrae	Pr Ass	Génétique
276	MRHAR Soumia	Pr Ass	Pédiatrie
277	QUIDDI Wafa	Pr Ass	Hématologie
278	BEN HOUMICH Taoufik	Pr Ass	Microbiologie-virologie
279	FETOUI Imane	Pr Ass	Pédiatrie
280	FATH EL KHIR Yassine	Pr Ass	Traumato-orthopédie
281	NASSIRI Mohamed	Pr Ass	Traumato-orthopédie



282	AIT-DRISS Wiam	Pr Ass	Maladies infectieuses
283	AIT YAHYA Abdelkarim	Pr Ass	Cardiologie
284	DIANI Abdelwahed	Pr Ass	Radiologie
285	AIT BELAID Wafae	Pr Ass	Chirurgie générale
286	ZTATI Mohamed	Pr Ass	Cardiologie
287	HAMOUCHE Nabil	Pr Ass	Néphrologie
288	ELMARDOULI Mouhcine	Pr Ass	Chirurgie Cardio-vasculaire
289	BENNIS Lamiae	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
290	BENDAOUD Layla	Pr Ass	Dermatologie
291	HABBAB Adil	Pr Ass	Chirurgie générale
292	CHATAR Achraf	Pr Ass	Urologie

293	OUMGHAR Nezha	Pr Ass	Biophysique
294	HOUMAID Hanane	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
295	YOUSFI Jaouad	Pr Ass	Gériatrie
296	NACIR Oussama	Pr Ass	Gastro-entérologie
297	BABACHEIKH Safia	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
298	ABDOURAFIQ Hasna	Pr Ass	Anatomie
299	TAMOUR Hicham	Pr Ass	Anatomie
300	IRAQI HOUSSAINI Kawtar	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
301	EL FAHIRI Fatima Zahrae	Pr Ass	Psychiatrie
302	BOUKIND Samira	Pr Ass	Anatomie
303	LOUKHNATI Mehdi	Pr Ass	Hématologie clinique
304	ZAHROU Farid	Pr Ass	Neurochirurgie
305	MAAROUFI Fathillah Elkarim	Pr Ass	Chirurgie générale
306	EL MOUSSAOUI Soufiane	Pr Ass	Pédiatrie
307	BARKICHE Samir	Pr Ass	Radiothérapie

308	ABI EL AALA Khalid	Pr Ass	Pédiatrie
309	AFANI Leila	Pr Ass	Oncologie médicale
310	EL MOULOUA Ahmed	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
311	LAGRINE Mariam	Pr Ass	Pédiatrie
312	OULGHOUL Omar	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
313	AMOCH Abdelaziz	Pr Ass	Urologie
314	ZHLAN Safaa	Pr Ass	Neurologie
315	EL MAHFOUDI Aziz	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
316	CHEHBOUNI Mohamed	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
317	LAIRANI Fatima ezzahra	Pr Ass	Gastro-entérologie
318	SAADI Khadija	Pr Ass	Pédiatrie
319	DAFIR Kenza	Pr Ass	Génétique
320	CHERKAOUI RHAZOUANI Oussama	Pr Ass	Neurologie
321	ABAINOU Lahoussaine	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
322	BENCHANNA Rachid	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
323	TITOU Hicham	Pr Ass	Dermatologie

324	EL GHOUL Naoufal	Pr Ass	Traumato-orthopédie
325	BAHI Mohammed	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
326	RAITEB Mohammed	Pr Ass	Maladies infectieuses
327	DREF Maria	Pr Ass	Anatomie pathologique
328	ENNACIRI Zainab	Pr Ass	Psychiatrie
329	BOUSSAIDANE Mohammed	Pr Ass	Traumato-orthopédie
330	JENDOZI Omar	Pr Ass	Urologie
331	MANSOURI Maria	Pr Ass	Génétique
332	ERRIFAIY Hayate	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
333	BOUKOUB Naila	Pr Ass	Anesthésie-réanimation

334	OUACHAOU Jamal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
335	EL FARGANI Rania	Pr Ass	Maladies infectieuses
336	IJIM Mohamed	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
337	AKANOUR Adil	Pr Ass	Psychiatrie
338	ELHANAFI Fatima Ezzohra	Pr Ass	Pédiatrie
339	MERBOUH Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
340	BOUROUMANE Mohamed Rida	Pr Ass	Anatomie
341	IJDDA Sara	Pr Ass	Endocrinologieet maladies métaboliques
342	GHARBI Khalid	Pr Ass	Gastro-entérologie
343	ATBIB Yassine	Pr Ass	Pharmacie clinique

**LISTE ARRETEE LE 24/07/2024**



# DÉDICACES



*« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »*

*Marcel Proust.*



*Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que*

*Je dédie cette thèse ...* 



*Tout d'abord à Allah,*

اللهم لك الحمد حمداً كثيراً طيباً مباركاً فيه عند خلقك ورضى نفسك ووزنة عرشك  
ومداد كلماتك اللهم لك الحمد ولك الشكر حتى ترضى ولك الحمد ولك الشكر عند  
الرضى ولك الحمد ولك الشكر دائماً وأبداً على نعمتك

*Au bon Dieu tout puissant, qui m'a inspiré, qui m'a guidé dans le bon chemin,  
je vous dois ce que je suis devenu louanges et remerciements pour votre clé-  
mence et miséricorde « Qu'il nous couvre de sa bénédiction ». AMEN!*

*A mes chers parents :*

*A qui je dois tout, puisse dieu vous garder toujours à mes côtés en bonne et parfaite santé...*

*A ma très chère mère Aïcha BENALI :*

*A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans, à toi ma mère qui a toujours su être à mon écoute et me comprendre à demi-mot à travers un simple regard, à me reconforter au moment opportun, aucune louange ne saura transmettre à sa juste valeur l'amour, le dévouement, et le respect que je porte pour toi, tes sacrifices pour mon bien-être étaient sans limites et le sont encore, Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Qu'Allah, te garde, te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin.... Je t'aime beaucoup maman*

*A mon très cher père Lhassan NIDALI :*

*Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme. Tu m'as appris, le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité. Ta bonté et ta générosité extrême sont sans limites. Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma gratitude, ma considération et l'amour éternel que je te porte pour les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et mon bien être. Merci pour tes sacrifices le long de ces années. Merci pour ta présence rassurante. Ce modeste travail qui est avant tout le tien, n'est que la consécration de tes grands efforts et tes immenses sacrifices. Puisse Allah être le témoin de ma profonde reconnaissance, te garder et te procurer santé et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour. Je t'aime papa.*

*A mes très chers frère et sœurs :*

*Rachid, Malika, Saïda, Fatiha, Mina NIDALI* Aucune dédicace ne peut exprimer la profondeur des sentiments d'amour et d'attachement que j'éprouve à votre égard. Merci d'être toujours là pour moi. Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, ce travail est un témoignage de mon attachement, mon respect et mon amour. Puisse Allah le tout puissant, vous protéger, garder et renforcer notre fraternité.

*Je vous aime tous.*

*A mes très chers neveux et nièces :*

*Que je considère comme mes petits frères et sœurs, je vous dédie ce travail pour exprimer mon amour et appréciation envers vous. Que Allah vous protège et vous guide dans son chemin.*

*Je vous aime tous.*

*A ma chère R'kia BERMAKI :*

*Merci pour ton soutien tout au long de ces années. Je te dédie ce travail afin d'exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Puisse Allah, te protéger et t'accorder une vie pleine de joie et de paix.*

*A Toute la famille NIDALI et BENALI petits et grands :*

*En témoignage de mon amour, mon attachement et ma gratitude, mais aussi en guise de ma reconnaissance pour votre affection, votre soutien et votre serviabilité, je vous dédie ce travail. Qu'Allah le tout puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.*

*A mes très chers amis :*

*A tous les moments qu'on a passés ensemble, à tous nos souvenirs ! Vous êtes pour moi plus que des amis ! Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance Et des sentiments de fraternité qu'on partage. Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés. Je vous dédie ce travail en témoignage de notre sincère amitié, que j'espère durera toute la vie.*

*À tous mes collègues de classe, d'amphithéâtre et de stage hospitalier.*

*À tous mes binômes avec qui j'ai passé de sombres nuits de garde.*

*À tous ceux qui me sont très chers et que j'ai omis de citer.*

*À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.*

*Aux patients...*





# REMERCIEMENTS



À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le professeur KISSANI Najib

Chef de service de neurologie au CHU Mohammed VI de Marrakech.

Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités scientifiques, pédagogiques et surtout humaines qui seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession. Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués. Puissent des générations et des générations avoir la chance de profiter de votre savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et votre bonté.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et de notre profonde admiration.

À NOTRE CHER MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE

Monsieur le professeur OUMERZOUK Jawad

Professeur de neurologie à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de me confier ce travail auquel vous avez grandement contribué en me guidant, en me conseillant et en me consacrant une grande partie de votre précieux temps. Je vous remercie de votre patience, votre disponibilité, de vos encouragements et de vos précieux conseils dans la réalisation de ce travail.

Votre compétence, votre dynamisme et votre rigueur ont suscité en moi une grande admiration et un profond respect. Vos qualités professionnelles et humaines me servent d'exemple. Votre exigence et votre souci du détail m'ont incité à approfondir ma réflexion.

Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période. Veillez accepter, cher maître, l'assurance de mon estime et de mon profond respect. Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous m'avez accordée.

À NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE

Professeur CHRAA Mohamed

Professeur de physiologie au CHU Mohammed VI de Marrakech.

*Je vous adresse mes sincères remerciements pour l'honneur que vous m'avez accordé en siégeant parmi mon noble jury. Permettez-moi de vous exprimer ma gratitude, mon respect et ma profonde admiration pour vos grandes qualités à la fois humaines et professionnelles. Votre compétence et votre conscience professionnelle ne peuvent que susciter notre admiration et notre respect, Veuillez trouver ici l'expression de notre grand respect et notre haute considération.*

À NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE

Professeur LOUHAB Nisrine

Professeur de neurologie au CHU Mohammed VI de Marrakech.

*Permettez-nous de vous exprimer toute notre gratitude pour l'immense honneur que vous nous faites en acceptant de faire partie de notre noble Jury. Nous vous remercions pour la grande amabilité avec laquelle vous nous avez accueillis. Nous avons eu la chance et le privilège de travailler sous votre direction, de profiter de votre culture scientifique, de vos compétences professionnelles incontestables ainsi que de vos qualités humaines qui vous valent l'admiration et le respect. Puissent des générations et des générations avoir la chance de profiter de votre savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et votre bonté. Veuillez, Chère Professeur, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération et de notre profond respect pour avoir guidé les premiers pas de ma carrière.*

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

Professeur HAMMOUNE Nabil

Professeur de radiologie à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger parmi mon jury de thèse. Je suis très reconnaissant de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger mon travail. Veuillez croire, cher maître, en l'assurance de mon grand respect et ma haute considération. Nous n'oublierons jamais les valeurs et la qualité de votre enseignement ainsi que vos qualités humaines et professionnelles. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude et nos respects les plus sincères.

À NOTRE MAÎTRE

Professeur CHERKAOUI RHAZOUANI Oussama

Chef de service et professeur de neurologie à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

Je vous remercie énormément de votre encadrement dans le service pendant la réalisation de mon travail, ainsi que de votre patience, votre disponibilité, vos encouragements et vos précieux conseils qui m'ont été d'une grande valeur et aide. Par ce travail, veuillez trouver professeur, l'expression de notre grand respect et notre haute considération.



**LISTE DES ABRÉVIATIONS**



## LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b>ALAT</b>	Alanine aminotransférase
<b>AV</b>	Auriculo-ventriculaire
<b>BAV</b>	Bloc auriculo-ventriculaire
<b>BCR</b>	Récepteur des cellules B
<b>BDSN</b>	Base de données de sécurité Novartis
<b>BHE</b>	Barrière hémato-encéphalique
<b>Bmem</b>	Lymphocytes B mémoire
<b>CCDA</b>	Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps
<b>CMH</b>	Complexe majeur d'histocompatibilité
<b>CP</b>	Cardiopathie préexistante
<b>CPA</b>	Cellules présentatrices d'antigènes
<b>CSA</b>	Cellule sécrétante d'anticorps
<b>DLCO</b>	Capacité de diffusion du monoxyde de carbone
<b>DMF</b>	Diméthyle fumarate
<b>EAI</b>	Encéphalomyélite auto-immune
<b>EI</b>	Effet indésirable
<b>EIG</b>	Effet indésirable grave
<b>FDA</b>	Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux
<b>FTG/FGL</b>	Fingolimod
<b>GN</b>	Ganglion lymphatique
<b>IL</b>	Interleukine
<b>IRM</b>	Imagerie par résonance magnétique
<b>LCR</b>	Liquide céphalo-rachidien
<b>LEMP</b>	Leuco-encéphalopathie multifocale progressive
<b>LT</b>	Lymphotoxine
<b>LTM</b>	Lymphocytes T mémoire

<b>ODs</b>	Oligodendrocyte
<b>PLP</b>	Phosphohydrolases lipidiques phosphate
<b>PP</b>	Primaire progressive
<b>QALY</b>	Année de vie ajustée en fonction de la qualité
<b>RR</b>	Rémittente-récurrente
<b>SEP</b>	Sclérose en plaques
<b>SNC</b>	Système nerveux central
<b>SP</b>	Secondairement progressive
<b>S1P</b>	Sphingosine 1-phosphate
<b>S1PR</b>	Récepteur de la sphingosine 1-phosphate
<b>S1PPS</b>	Sphingosine 1 phosphate phosphatase spécifique
<b>SPHK</b>	Sphingosines kinases
<b>TCR</b>	Récepteur des lymphocytes T
<b>TFG</b>	Facteur de croissance transformant
<b>TIM</b>	Traitements immunomodulateurs de la maladie
<b>TLR</b>	Récepteur Toll-like
<b>TNF</b>	Facteur de nécrose tumorale
<b>VEMS</b>	Volume expiratoire forcé à 1 seconde
<b>VZV</b>	Virus varicelle-zona



**LISTE DES FIGURES**





## Liste des figures

- Figure 1** Répartition des patients selon l'âge du diagnostic par tranches d'âge.
- Figure 2** Répartition selon le sexe.
- Figure 3** Les antécédents médico-chirurgicaux.
- Figure 4** Répartition des patients selon l'âge du premier épisode neurologique par tranches d'âge.
- Figure 5** Les signes fonctionnels révélateurs.
- Figure 6** Répartition des patients en fonction des formes syndromiques après 3 mois de traitement par fingolimod.
- Figure 7** Répartition des formes cliniques.
- Figure 8** Coupes axiales en séquence FLAIR en sus-tentorial montrant de multiples lésions nodulaires et ovalaires sous corticales et périventriculaires confluentes bilatérales et asymétriques en hypersignal.
- Figure 9** Coupes coronales en séquence T1 montrant de multiples anomalies de signal de la substance blanche juxta-ventriculaire, des centres semi-ovales et du corps calleux confluentes bilatérales et asymétriques en hypersignal.
- Figure 10** Coupes sagittales en séquence T2 avec injection du gadolinium, montrant de multiples lésions nodulaires au niveau du tronc cérébral non rehaussées par le produit de contraste.
- Figure 11** Coupes sagittales médullaires cervicales prenant le tronc cérébral en séquences T1 et T2, montrant de multiples lésions en hypersignal.
- Figure 12** Traitement de première intention.
- Figure 13** Motifs de changement du traitement de première intention.
- Figure 14** NEDA après 6 mois de traitement par fingolimod.
- Figure 15** Echec du traitement par fingolimod et passage à un autre traitement.
- Figure 16** L'interprétation schématique des processus pathologiques à l'origine de la sclérose en plaques.
- Figure 17** Les différents intervenants immunitaires dans la physiopathologie de la SEP
- Figure 18** Résumé de l'implication des lymphocytes B dans la physiopathologie de la SEP.
- Figure 19** Le rôle pathogène des lymphocytes B dans la sclérose en plaques.
- Figure 20** Fonctions des lymphocytes B mémoire (Bmem) proposées dans la sclérose en plaques.
- Figure 21** Mécanismes potentiels de pathogénicité des anticorps dans la sclérose en plaques.
- Figure 22** Activation des microglies et résolution de l'inflammation.

- Figure 23** Chronologie des étapes de la découverte et du développement du Fingolimod en tant que médicament modificateur de l'évolution de la SEP.
- Figure 24** (A) emplacements S1PR, (B) sous-types S1PR S1PR.
- Figure 25** Récepteurs S1P et leurs principales localisations avec les modulateurs S1P et leurs cibles.
- Figure 26** Rôle des S1PR dans la sortie des lymphocytes des ganglions lymphatiques.
- Figure 27** Mécanisme d'action du Fingolimod.
- Figure 28** FTY720 inhibe la sortie des lymphocytes des ganglions lymphatiques.
- Figure 29** Immunopathogenèse de la sclérose en plaques (SEP) et mode d'action du fingolimod oral.
- Figure 30** Mode d'action proposé du FTY720 dans la sclérose en plaques.
- Figure 31** Passage au traitement par fingolimod après une précédente utilisation d'un autre traitement immunomodulateur.
- Figure 32** Schéma de prise en charge pendant le traitement par fingolimod.
- Figure 33** Gestion des événements indésirables pertinents pendant le fingolimod.
- Figure 34** Présentation radiologique des critères de Mac Donald (Polman 2011) révisés en 2017.

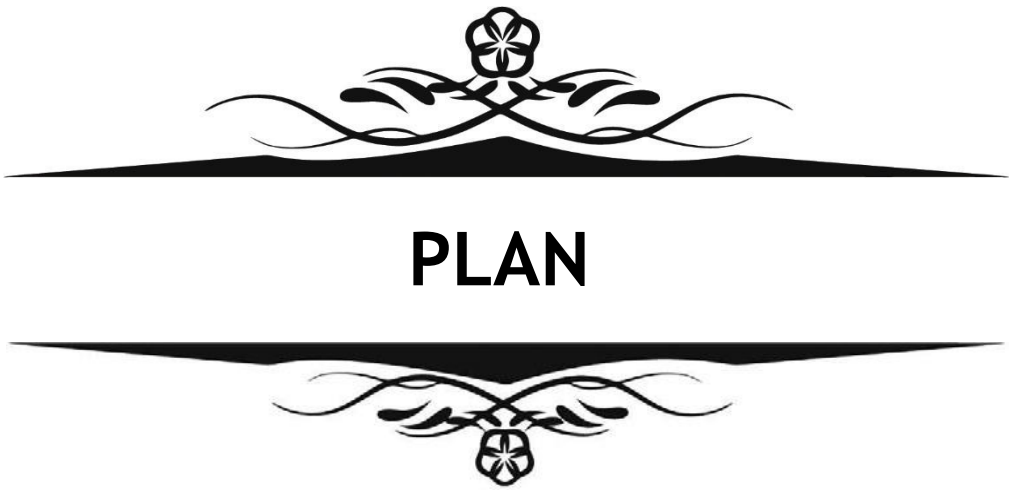


**LISTE DES TABLEAUX**



## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b>	Les signes fonctionnels chez nos patients SEP à l'admission.
<b>Tableau 2</b>	Les caractéristiques des résultats IRM de nos patients.
<b>Tableau 3</b>	Nombre et pourcentage des facteurs de mauvais pronostic chez nos patients traités par fingolimod.
<b>Tableau 4</b>	Le traitement de première intention chez nos patients.
<b>Tableau 5</b>	Causes de changement du traitement de première intention.
<b>Tableau 6</b>	Causes d'arrêt et de changement du fingolimod.
<b>Tableau 7</b>	Résumé des traitements immunomodulateurs de la sclérose en plaques.
<b>Tableau 8</b>	Expression des sous-types de récepteurs de la sphingosine 1-phosphate (S1PR) et effets de l'antagonisme fonctionnel du S1PR dans certains sous-ensembles de cellules immunitaires, gliales et neurones.
<b>Tableau 9</b>	Les différentes études évaluant l'efficacité du fingolimod.
<b>Tableau 10</b>	Effets indésirables (EI) d'intérêt particulier et taux d'EI graves au cours des essais de phase III, de l'extension LONGTERMS et des études PANGEA et VIRGILE.
<b>Tableau 11</b>	Différentes études évaluant la sécurité du fingolimod.
<b>Tableau 12</b>	Prix annuel approximatif des différents traitements de fond de la SEP au Maroc :
<b>Tableau 13</b>	Les critères de Mac Donald (Polman. 2011) révisés en 2017.
<b>Tableau 14</b>	Echelle de cotation du handicap : Expanded Disability Status Scale (EDSS).



INTRODUCTION .....	1
MATERIELS ET METHODES .....	5
I. Type de l'étude : .....	6
II. Population cible : .....	6
1. Critères d'inclusion : .....	6
2. Critères d'exclusion : .....	6
3. Variables étudiées : .....	7
III. Recueil de données : .....	7
IV. Analyse statistique : .....	7
V. Critères d'évaluation : .....	7
1. Evaluation clinique : .....	7
2. Evaluation radiologique : .....	8
VI. Ethique : .....	8
RESULTATS .....	9
I. Aspects épidémiologiques : .....	10
1. L'âge : .....	10
2. Sexe : .....	10
II. Antécédents : .....	11
III. Etude clinique : .....	12
1. Le premier épisode neurologique : .....	12
2. Les signes cliniques avant le début du traitement par fingolimod : .....	14
3. Regroupement syndromique : .....	14
4. Les formes cliniques : .....	15
5. Nombre de poussées avant le début du traitement par fingolimod : .....	16
6. Degré du handicap EDSS au début du traitement par fingolimod : .....	16
IV. Aspects para-cliniques : .....	16
1. L'IRM : .....	16
2. Ponction lombaire et étude du LCR : .....	20

V. Facteurs de mauvais pronostic : .....	21
VI. Traitement : .....	22
1. Traitement de première intention : .....	22
2. Les causes de changement du traitement de première intention : .....	23
3. Evolution de la maladie sous fingolimod : .....	24
DISCUSSION .....	28
I. Physiopathologie de la SEP et mécanismes d'action des différents traitements de fond : .....	29
1. Physiopathologie de la SEP : .....	29
2. Le rôle des cellules résidentes innées du SNC : .....	40
3. Mécanismes d'action des différents traitements de fond de la SEP : .....	41
II. Mécanismes d'action du fingolimod : .....	46
1. Histoire de découverte et développement : .....	46
2. Chimie : .....	47
3. Affaires réglementaires : .....	47
4. Mécanismes d'action : .....	48
III. Pharmacodynamie : .....	60
IV. Pharmacocinétique : .....	61
V. Efficacité clinique : .....	64
1. Différentes doses de fingolimod : .....	75
2. Efficacité clinique du fingolimod dans les phénotypes de SEP-RR : .....	75
3. Efficacité clinique du fingolimod dans les phénotypes de SEP-PP : .....	76
4. Fingolimod comparé à d'autres traitements contre la SEP : .....	76
VI. Sécurité, tolérance et effets indésirables : .....	77
1. Anomalies biologiques : .....	90
1.1 Lymphopénie : .....	90
1.2 Effets hépatiques : .....	92
2. Effets cardiaques : .....	92

3. Infections :	95
4. Effets sur la tension artérielle :	96
5. Effets respiratoires :	97
6. Œdème maculaire :	97
7. Tumeurs malignes :	98
8. Autres effets indésirables :	99
VII. Fingolimod chez l'enfant :	100
VIII. Fingolimod et grossesse :	101
IX. Fingolimod et vaccination :	103
X. Fingolimod et Covid-19 :	104
XI. Gestion en pratique de l'initiation du fingolimod et du switch thérapeutique d'un autre traitement de fond vers fingolimod :	106
XII. Rapport coût-efficacité :	108
XIII. Biosimilaires :	110
XIV. Forces et limites de l'étude :	111
XV. Recommandations :	112
RÉSUMÉ	113
ANNEXES	119
BIBLIOGRAPHIE	139





# INTRODUCTION



La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central (SNC) d'origine auto-immune, et la principale cause de handicap neurologique non traumatique chez les jeunes adultes. La SEP touche 2,3 millions de personnes dans le monde. Elle est souvent diagnostiquée entre 20 et 50 ans, et les femmes en sont plus souvent atteintes que les hommes. (1) La physiopathologie et l'étiologie de la SEP sont complexes, avec plusieurs composantes environnementales, infectieuses (par exemple, le virus d'Epstein-Barr), génétiques, nutritionnelles (par exemple, la carence en vitamine D) et épigénétiques jouant potentiellement un rôle causal dans l'apparition et l'évolution de la maladie. La cause déclenchante de l'inflammation de la SEP est spéculative, mais on pense qu'elle est multifactorielle, avec des influences génétiques et environnementales créant une réponse auto-immune adaptative médiée par les lymphocytes T et B contre le SNC.(2)

La présentation clinique de la maladie peut être très variable, et se traduit généralement par des atteintes motrices, sensorielles, visuelles ou même cognitives. Elle varie d'un individu à l'autre, en fonction de la localisation des plaques dans le système nerveux central, mais aussi en fonction de la forme évolutive de la maladie. Chez un même individu, les symptômes varient également au cours du temps.

La SEP est diagnostiquée par une combinaison de caractéristiques cliniques et radiologiques. Les critères de McDonald 2017 (Annexe 4) sont la norme utilisée pour le diagnostic de toutes les formes de SEP. Cinq principes clés sous-tendent le diagnostic : 1- Un syndrome « typique » de la SEP. 2- Une preuve objective d'atteinte du SNC (presque toujours une imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau et de la moelle épinière confirmant des lésions démyélinisantes). 3- Une dissémination dans l'espace (lésions affectant plusieurs zones du SNC). 4- Une dissémination dans le temps ; de multiples événements cliniques de démyélinisation ou une IRM montrant à la fois des lésions prenant le contraste (indiquant une démyélinisation aiguë)

et d'autres ne prenant pas le contraste (indiquant une chronicité). 5- Pas de meilleure explication pour les symptômes.(3)

Sur le plan clinique, la SEP peut évoluer de deux manières : récurrente ou progressive. Le plus souvent, la forme récurrente-rémittente de la SEP (SEP-RR) se manifeste par des épisodes discrets de dysfonctionnement neurologique suivis d'une rémission partielle, complète ou absente. Au fil du temps, les poussées diminuent généralement en fréquence, mais une aggravation progressive survient souvent, entraînant une progression continue transformant la maladie en SEP secondairement progressive (SEP-SP). Moins de 10 % des patients atteints de SEP connaissent une progression depuis le début, donnant ainsi une forme appelée SEP progressive primaire (SEP-PP). Malgré ces distinctions, toutes les formes cliniques de la SEP semblent refléter le même processus pathologique sous-jacent. Et bien que l'inflammation soit généralement associée aux poussées et la neurodégénérescence à la progression de la maladie, il est désormais reconnu que les deux processus sont présents chez pratiquement tous les patients tout au long du continuum de la maladie.(4)

Des progrès spectaculaires ont été réalisés dans le traitement de la SEP grâce aux progrès réalisés dans la compréhension de la pathogénèse et de l'évolution de cette maladie. Le développement de thérapies très efficaces a permis de contrôler presque complètement les poussées et l'inflammation cérébrale focale. Cependant, le traitement efficace de la progression reste un besoin non satisfait car les thérapies actuelles n'offrent qu'une protection partielle contre la composante neurodégénérative de la SEP. Bien que les études d'histoire naturelle suggèrent que l'évolution à long terme de la maladie a été considérablement améliorée au cours de l'ère du traitement, d'autres évaluations cliniques et en conditions réelles sont nécessaires pour recueillir des preuves d'efficacité et de sécurité à long terme de ces thérapies.(4)

En 2010 aux États-Unis et en 2011 en Europe, le fingolimod (Gilenya<sup>TM</sup>, Novartis, Bâle, Suisse) a été approuvé comme premier agent oral pour les formes hautement actives de SEP récurrente-rémittente (SEP-RR). Agissant selon une nouvelle approche, le fingolimod a été présenté comme le premier composé dont les effets sont médiés par l'agonisme de la sphingosine-1-phosphate (S1P) qui conduit à une altération du trafic et de la recirculation des lymphocytes.(5) Aujourd'hui, plusieurs études et expériences post-commercialisation évaluent le fingolimod en terme de mécanisme d'action, d'efficacité clinique, de sécurité, de tolérance...

Notre travail consiste en une étude rétrospective et descriptive portant sur l'étude des dossiers des patients suivis pour une sclérose en plaques au service de neurologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech sur une période de 11 ans (2013-2024), et ayant comme objectif d'évaluer les particularités épidémiologiques, cliniques, radiologiques et évolutives, ainsi que les données d'efficacité, de sécurité et de tolérance des patients atteints de la SEP, ayant été mis sous fingolimod durant au moins 6 mois, et la comparaison de ces résultats à ceux de la littérature mondiale.



**MATERIELS ET METHODES**



## **I. Type de l'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, concernant une série de 17 patients colligés et suivis dans le service de neurologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech sur une période de 11 ans, s'étalant de 2013 à 2024, atteints d'une sclérose en plaques rémittente ayant eu recours à un traitement par fingolimod durant au moins 6 mois.

## **II. Population cible :**

### **1. Critères d'inclusion :**

Après l'analyse de tous les dossiers classés « SEP » dans les registres d'hospitalisation, nous avons retenu uniquement les patients dont le diagnostic et le suivi ont été faits au sein du service.

Cela inclut tous les patients dont le diagnostic correspondait aux critères diagnostiques cliniques et paracliniques de Mc Donald et al. (2017) (Annexe 4).

Tous nos patients ont bénéficié d'au moins une IRM et d'une ponction lombaire avec recherche d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines, ainsi que d'un bilan étiologique systématique (un bilan inflammatoire, un bilan immunologique, des sérologies TPHA, VDRL, HIV et un examen ophtalmologique).

La série des patients étudiée a bénéficié d'une introduction d'un traitement par fingolimod motivé par plusieurs paramètres que nous allons détailler.

### **2. Critères d'exclusion :**

Nous avons exclu de cette étude :

- Les malades dont le diagnostic de la sclérose en plaques est incertain.
- L'absence de données cliniques et radiologiques (IRM) disponibles avant et après l'introduction du fingolimod.

- Un suivi clinique après traitement par fingolimod inférieur à 6 mois.

### **3. Variables étudiées :**

- Données épidémiologiques.
- Renseignements cliniques.
- Données paracliniques.
- Données thérapeutiques.
- Evolution.
- Tolérance au traitement.

### **III. Recueil de données :**

Une fiche d'exploitation (Annexe 1) réalisée à cet effet a permis la collecte des différentes données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives à partir des dossiers des malades, des données du suivi en consultation et en convoquant les patients afin d'avoir un recul assez significatif.

### **IV. Analyse statistique :**

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du Microsoft Office Excel 2016.

Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentages et les variables quantitatives ont été exprimées par les moyennes et les limites.

Afin de comparer nos résultats avec ceux de la littérature, nous avons procédé à une recherche bibliographique, à l'analyse de thèses et à l'étude des ouvrages de neurologie en matière de sclérose en plaques.

### **V. Critères d'évaluation :**

#### **1. Evaluation clinique :**

La visite initiale (M0) correspondait au jour de la première prescription du

traitement. Puis, les patients étaient évalués mensuellement à chaque consultation de suivi, puis, à 6 mois (M6). Le paramètre d'efficacité clinique utilisé était le nombre de poussées à 6 mois de traitement. Le score EDSS (Kurtzke, 1983) était recueilli à 6 mois de traitement (en dehors d'une poussée) pour évaluer le degré du handicap. La progression du handicap était définie par une augmentation du score EDSS supérieure ou égale à 1 chez les patients ayant un score initial inférieur ou égal à 5,5 ou une augmentation du score EDSS de 0,5 si le score initial était supérieur à 5,5, selon la définition recommandée par l'agence européenne des médicaments et d'autres organisations et groupes de recherche.

Le NEDA a été évalué après 6 mois de traitement afin de déterminer l'activité de la maladie sous fingolimod (Annexe 7).

## **2. Evaluation radiologique :**

A 6 mois de traitement, une IRM cérébrale était réalisée avec les séquences T1, T2, FLAIR, T1 avec injection de gadolinium, dans le centre habituel du patient pour une meilleure comparabilité avec les imageries précédentes. Celles-ci étaient comparées à la dernière IRM cérébrale. Nous nous assurons de la stabilité ou de la variation de la charge lésionnelle en séquence FLAIR et nous la notions s'il existait ou non une prise de contraste.

## **VI. Ethique :**

L'analyse des dossiers de manière rétrospective ne nécessite pas un consentement du patient, et ce type de travail ne demande pas de soumission formelle à une commission d'éthique.

Cependant, pour respecter le secret médical, on a gardé l'anonymat dans les fiches d'exploitation.





**RESULTATS**



## I. Aspects épidémiologiques :

### 1. L'âge :

L'âge moyen des patients au moment du diagnostic était de 40,5 ans avec un âge minimal de 18 ans et un âge maximal de 65 ans.

La répartition des patients par tranches d'âge de 11 ans a montré que 24% de l'ensemble des patients avaient entre 18 ans et 29 ans, 29% avaient entre 30 ans et 41 ans, 29% avaient entre 42 ans et 53 ans et les patients ayant plus de 53 ans étaient les moins représentés (18%).

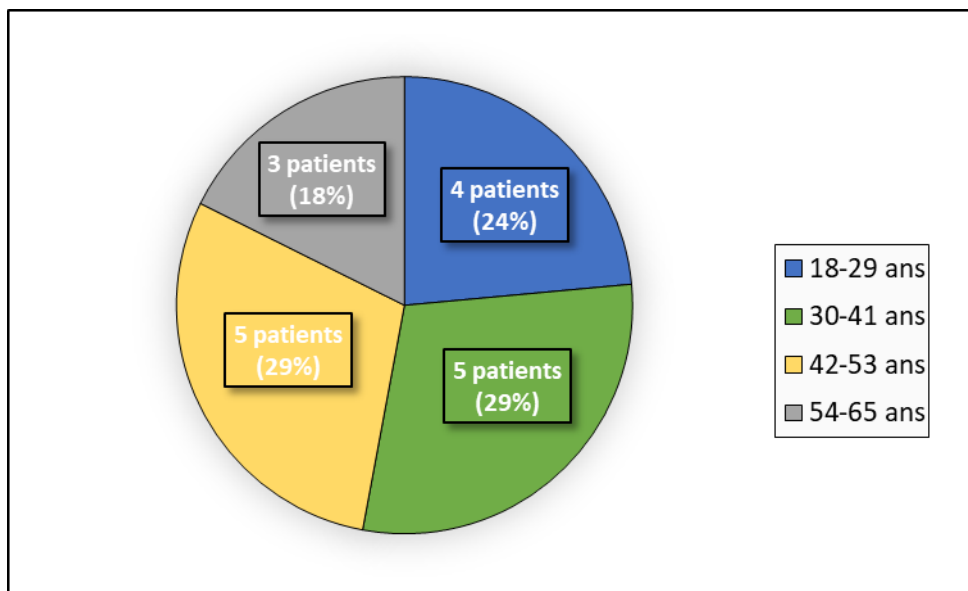
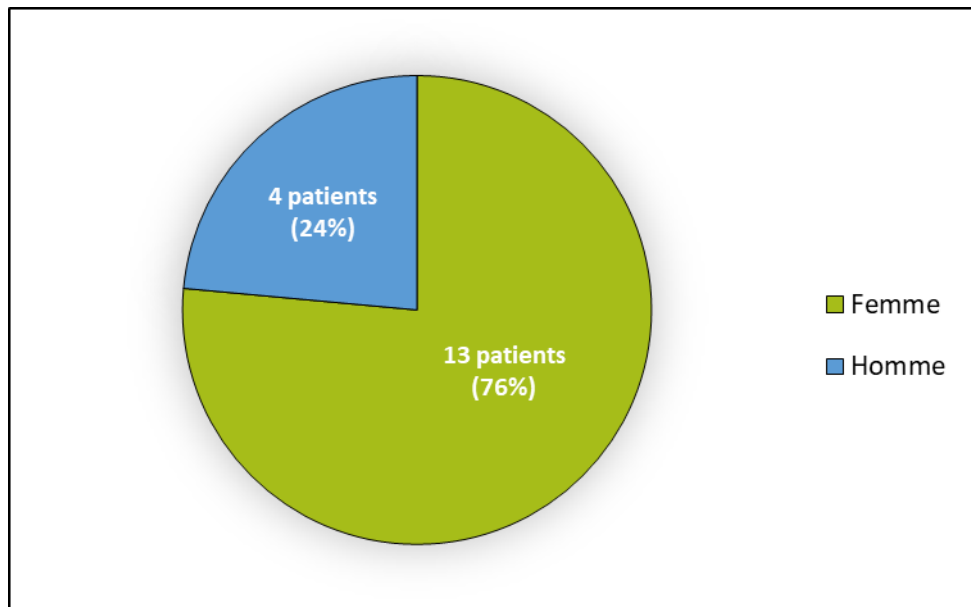


Figure 1. Répartition des patients selon l'âge du diagnostic par tranches d'âge.

### 2. Sexe :

L'analyse des résultats montrait une nette prédominance féminine : 13 femmes \ 4 hommes soit 76% de femmes et 24% d'hommes. Le sex-ratio femme/homme était de 3,25.



**Figure 2. Répartition selon le sexe.**

## **II. Antécédents :**

L'anamnèse a pu relever différents types d'antécédents médicaux et chirurgicaux ; ainsi :

Deux patients parmi 17 (12%) avaient un antécédent de diabète sucré.

Un seul patient (6%) était opéré pour une thyroïdectomie.

Un seul patient (6%) était opéré pour un canal lombaire étroit.

Un seul patient (6%) était opéré pour un curage ganglionnaire axillaire.

Un seul patient (6%) était opéré pour une hernie discale cervicale C4-C5.

La consommation du cannabis a été retrouvée chez un patient (6%).

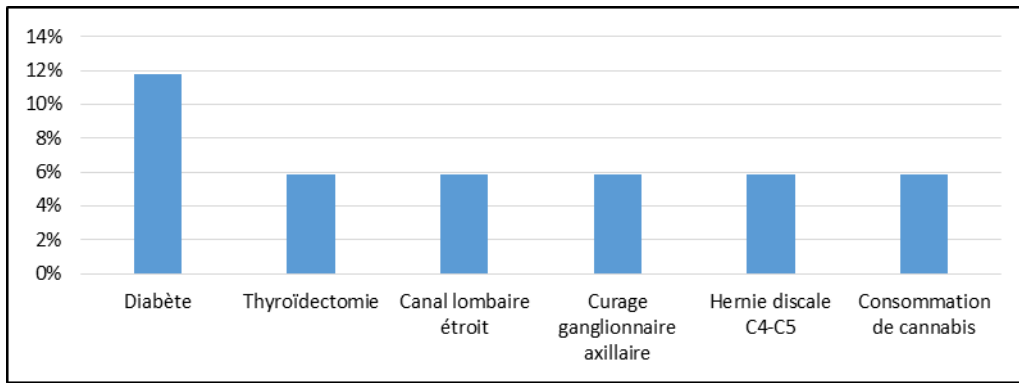


Figure 3. Les antécédents médico-chirurgicaux.

### III. Etude clinique :

#### 1. Le premier épisode neurologique :

##### 1.1 Age :

L'âge moyen du début des symptômes dans notre série était de 34,4 ans avec des valeurs extrêmes allant de 18 à 59 ans.

Le début des troubles s'est manifesté chez 6 patients (35%) avant l'âge de 32 ans, chez 9 patients (53%) entre 32 et 45 ans et chez 2 patients (12%) au-delà de 45 ans.

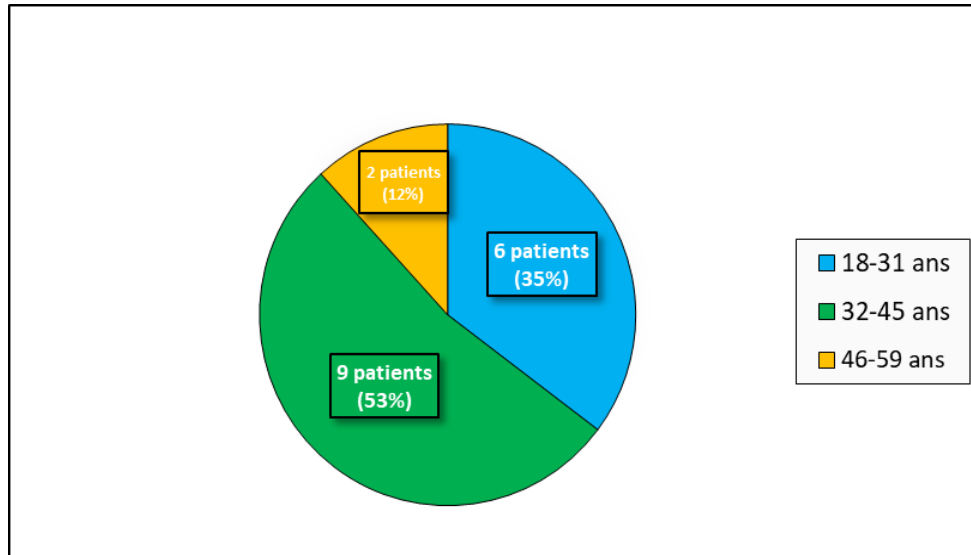


Figure 4. Répartition des patients selon l'âge du premier épisode neurologique par tranches d'âge.

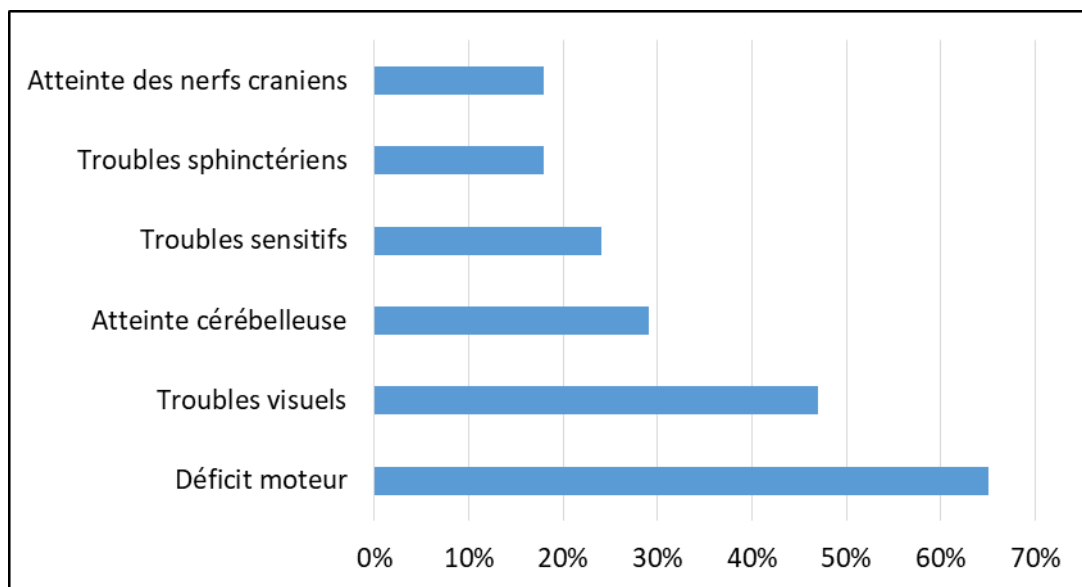
**1.2 Symptômes révélateurs :**

Dans notre série, les signes fonctionnels révélateurs étaient polymorphes et principalement dominés par les troubles moteurs (représentés sous forme d'hémi-parésie dans 46% des cas, de tétraparésie dans 27% des cas, paraparésie dans 18% des cas et de monoparésie dans 9% des cas) qu'on retrouvait chez 65% des patients, suivis par les troubles visuels notés chez 47% des patients à type de baisse de l'acuité visuelle et de brouillard visuel, ainsi que les troubles sensitifs notés chez 24% des patients (représentés par les douleurs, les paresthésies et les décharges électriques).

L'atteinte cérébelleuse est notée dans 29% des cas (vertiges, troubles de la marche et de l'équilibre).

Les troubles sphinctériens (miction impérieuse, incontinence urinaire, dysurie, rétention urinaire, constipation, incontinence anale) sont retrouvés dans 18% des cas.

L'atteinte des nerfs crâniens à type de diplopie, strabisme, de paralysie faciale, et de nystagmus est retrouvée dans 18 % des cas.



**Figure 5. Les signes fonctionnels révélateurs.**

## **2. Les signes cliniques avant le début du traitement par fingolimod :**

Les signes fonctionnels rapportés par les patients lors de l'épisode neurologique précédant l'introduction du fingolimod sont dominés par les déficits moteurs, qui étaient observés chez 13 patients (76%), les troubles visuels chez 6 patients (35%), l'atteinte cérébelleuse a été observée chez 6 patients (35%), 4 patients (24%) avaient des troubles sphinctériens, et une atteinte des nerfs crâniens a été observée chez 3 patients (18%).

**Tableau 1 : Les signes fonctionnels chez nos patients SEP à l'admission :**

<b>Signes</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
Déficits moteurs	13	76%
Troubles visuels	6	35%
Troubles sensitifs	5	29%
Atteinte cérébelleuse	6	35%
Troubles sphinctériens	4	24%
Atteinte des nerfs crâniens	3	18%

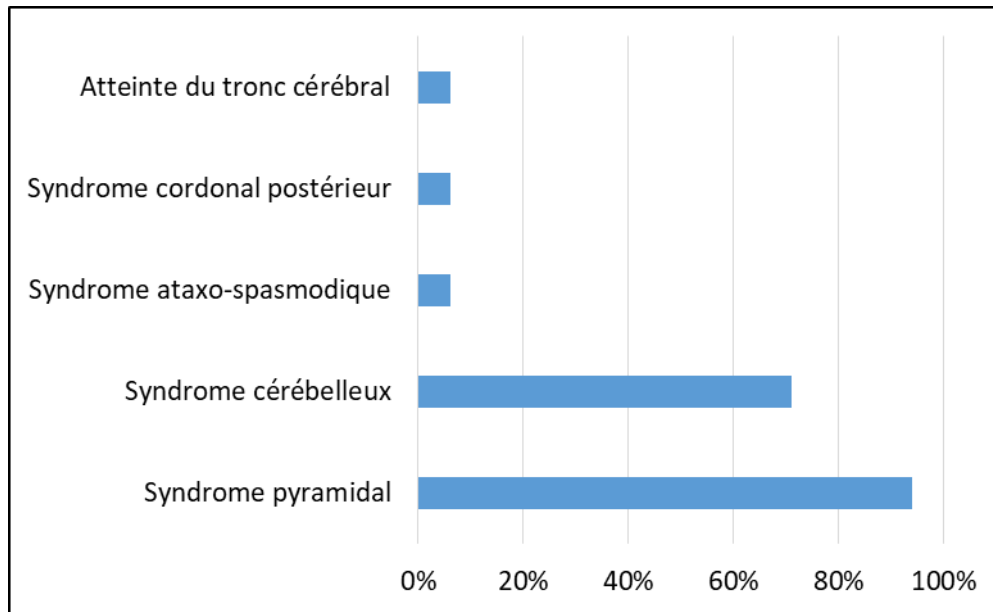
## **3. Regroupement syndromique à 3 mois de traitement par fingolimod :**

Les signes cliniques après 3 mois de traitement par fingolimod étaient dominés par les signes pyramidaux notés dans 94% des cas.

Le syndrome cérébelleux venait au deuxième plan puisqu'il était noté dans 71 % des cas.

Le syndrome ataxo-spasmodique, le syndrome cordonal postérieur et l'atteinte du tronc cérébral étaient présents dans 6% des cas,

L'association de plusieurs syndromes a été retrouvée dans 71% des cas, témoignant de l'atteinte multifocale lors de la SEP.

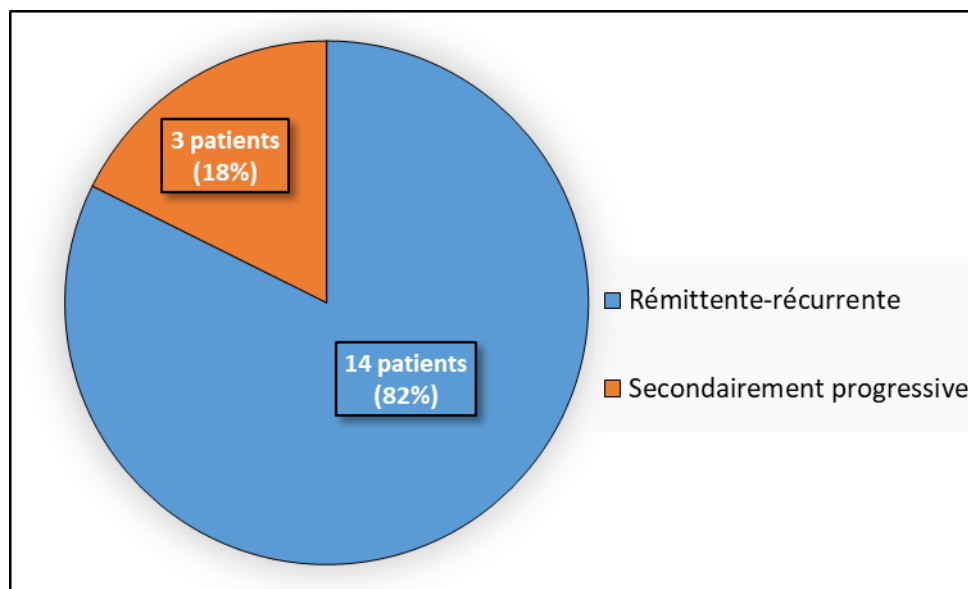


**Figure 6. Répartition des patients en fonction des formes syndromiques après 3 mois de traitement par fingolimod.**

#### **4. Les formes cliniques :**

14 patients parmi 17 avaient une forme rémittente-récurrente (82% des cas).

Après 3 mois d'évolution sous fingolimod, 3 patients ont passé vers une forme secondairement progressive (18% des cas).



**Figure 7. Répartition des formes cliniques.**

**5. Nombre de poussées avant le début du traitement par fingolimod :**

Le nombre moyen de poussées chez les 17 patients suivis dans notre étude avant l'instauration du traitement par fingolimod était de 6,8 avec des valeurs extrêmes allant d'une poussée à 46 poussées.

**6. Degré du handicap EDSS au début du traitement par fingolimod :**

L'EDSS moyen chez les 17 patients suivis avant l'introduction du traitement par fingolimod était de 3,2 avec des valeurs extrêmes allant d'un EDSS 2 à 5.

**IV. Aspects para-cliniques :**

**1. L'IRM :**

Tous les patients ont bénéficié d'une IRM du névraxe au moment du diagnostic et durant leur suivi. Toutes ces IRM remplissaient les critères de dissémination temporo-spatiale.

Les lésions apparaissaient sous la forme d'hypersignaux sur les séquences pondérées en T2/FLAIR. Elles pouvaient être arrondies ou ovoïdes. Leur diamètre variait de quelques millimètres à quelques centimètres (formes pseudo-tumorales). Elles pouvaient aussi confluer et sont alors irrégulières. Certaines lésions apparaissaient sous la forme d'hyposignaux sur les séquences pondérées en T1. La prise de contraste des lésions était notée dans 18 % des cas.

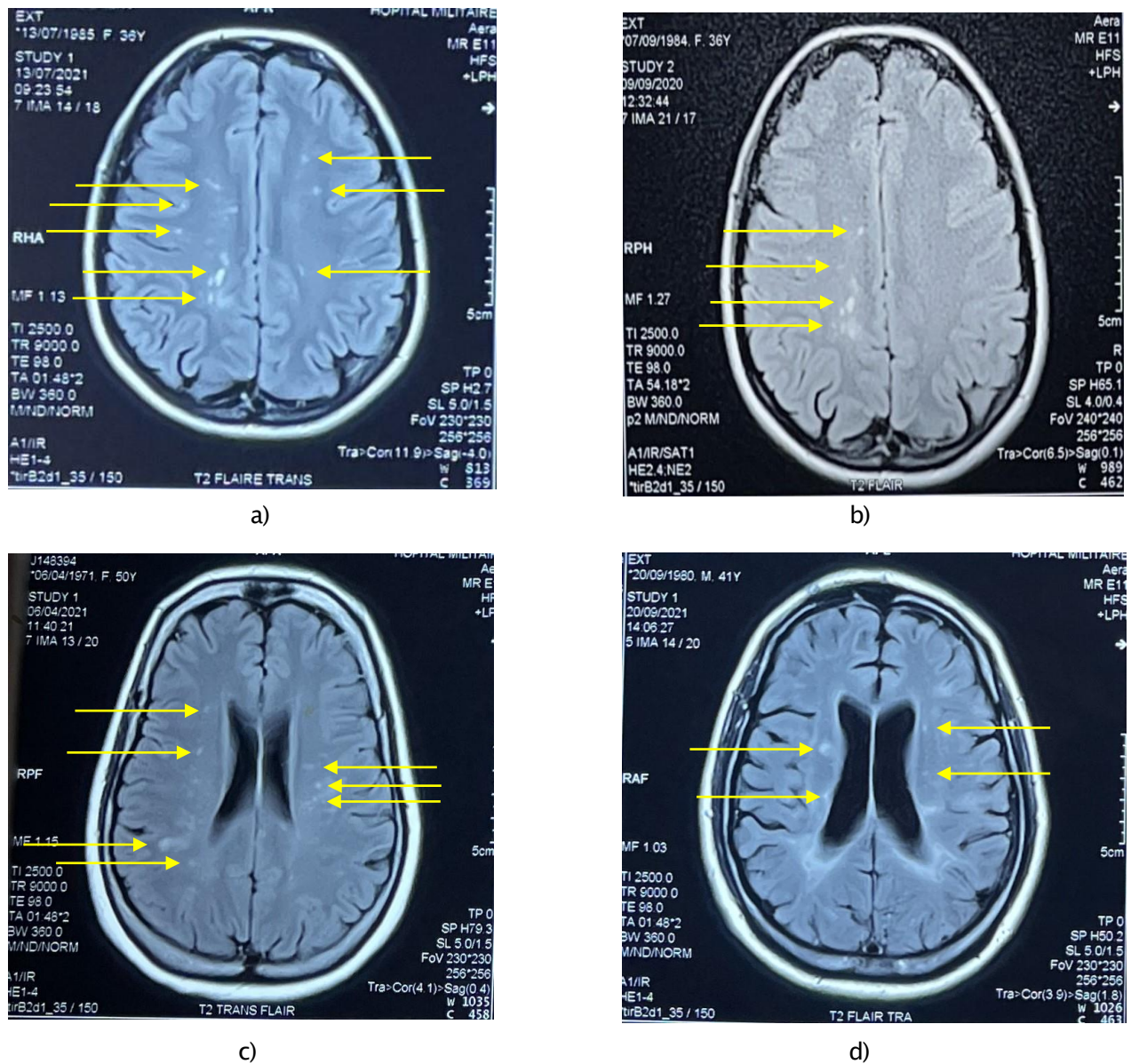
La localisation des lésions en sus-tentorial était systématique (100% des cas), suivie de la localisation sous-tentorielle (67% des cas). Enfin, la moelle épinière était touchée dans 93% des cas.

L'atrophie cérébrale était notée dans 29% des cas.

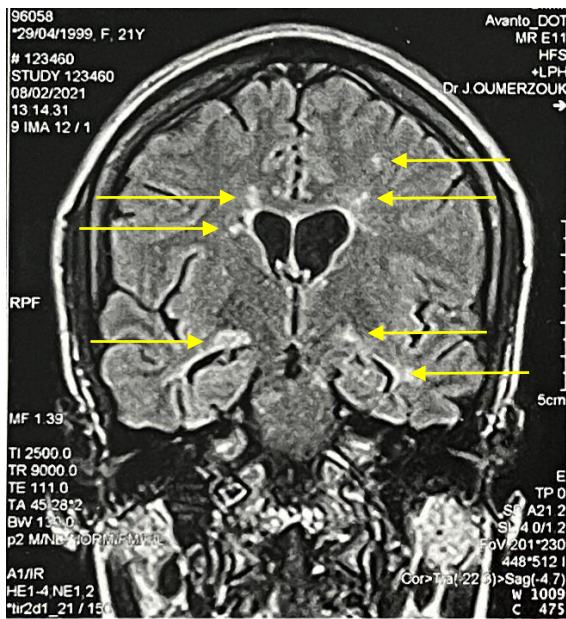


**Tableau 2 : Les caractéristiques des résultats IRM de nos patients :**

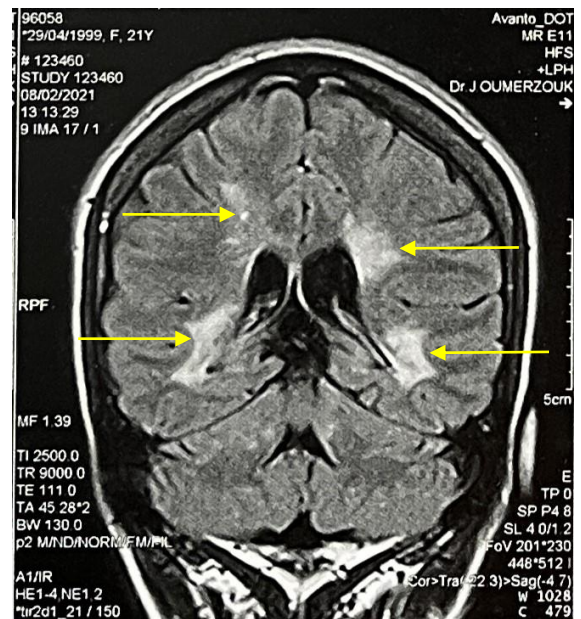
<b>Caractéristiques des lésions</b>	<b>Résultats</b>
Signal	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hypersignal en T2 et FLAIR</li><li>- Isosignal/Hyposignal en T1</li></ul>
Forme	<ul style="list-style-type: none"><li>- Punctiforme, nodulaire ou ovalaire</li></ul>
Diamètre	<ul style="list-style-type: none"><li>- Quelques millimètres à quelques centimètres</li></ul>
Localisation	<ul style="list-style-type: none"><li>- Sus-tentorielle (100% des cas)</li><li>- Sous-tentorielle (67% des cas)</li><li>- Moelle épinière (93% des cas)</li></ul>
Prise de contraste	<ul style="list-style-type: none"><li>- Présente dans 18 % des cas</li></ul>
Atrophie cérébrale	<ul style="list-style-type: none"><li>- Présente dans 29% des cas</li></ul>



**Figure 8. a, b, c et d : IRM cérébrale, coupes axiales, séquences FLAIR, montrant de multiples hypersignaux punctiformes et nodulaires de la substance blanche sous-corticale (a,b) et périventriculaire (c,d).**

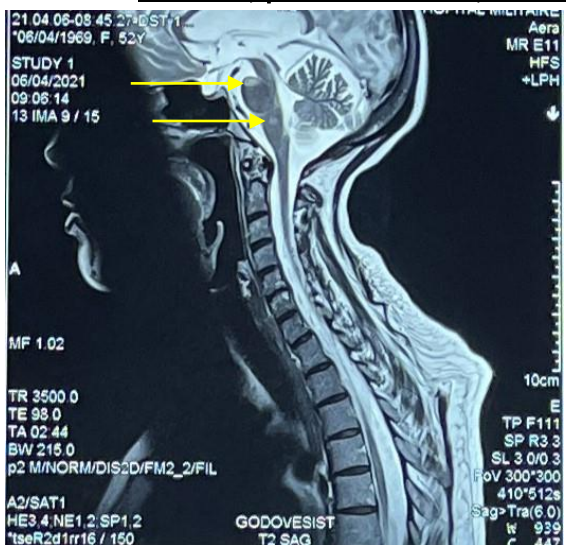


a)

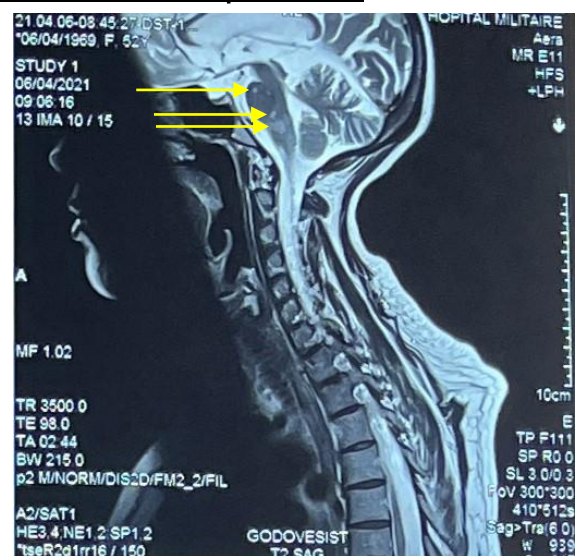


b)

**Figure 9. a et b : IRM cérébrale, coupes coronales, séquences FLAIR, montrant de multiples hypersignaux punctiformes ou nodulaires de la substance blanche sous-corticale, périventriculaire, des centres semi-ovales et du corps calleux.**



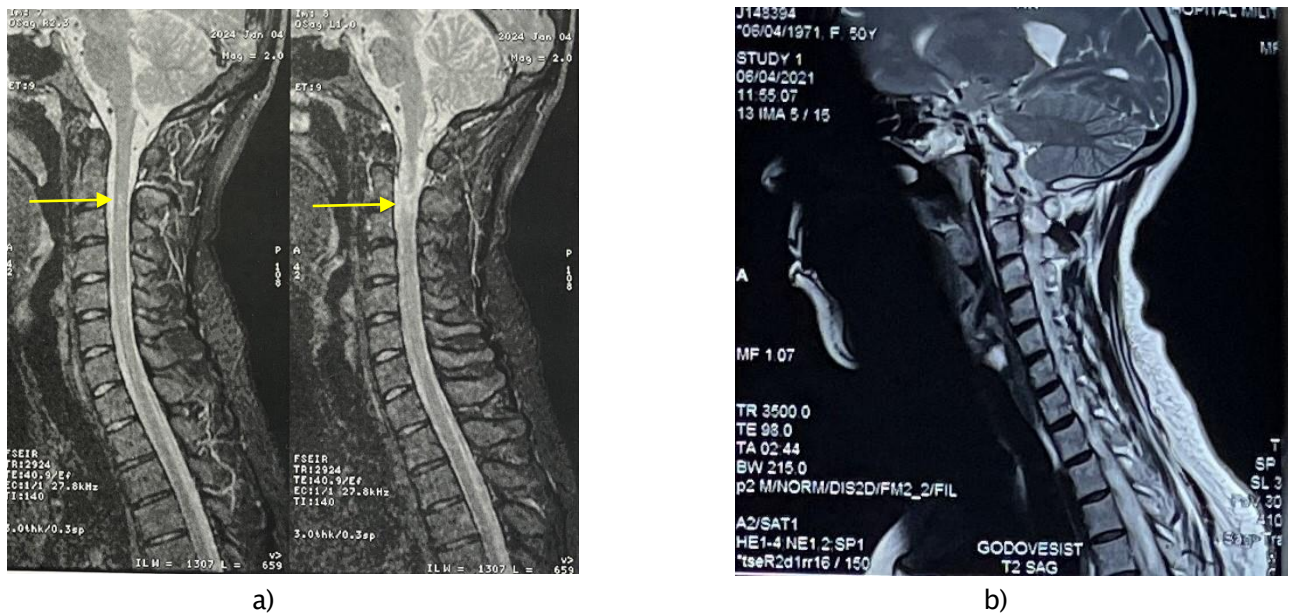
a)



b)

**Figure 10. a et b : IRM cervico-dorsale, coupes sagittales, séquence T2 montrant de multiples hypersignaux punctiformes et nodulaires du tronc cérébral.**





**Figure 11. a et b : IRM cervico-dorsale, coupes sagittales, séquence T2 montrant de multiples hypersignaux punctiformes, nodulaires et ovalaires de la moelle cervico-dorsale.**

## **2. Ponction lombaire et étude du LCR :**

Les patients avaient bénéficié d'une ponction lombaire avec étude cytochimique et électrophorèse des protéines. La PL était anormale dans 65% des cas, révélant la présence d'une réaction inflammatoire intrathécale (présence de bandes oligoclonales (BOC)), et normale dans 35% des cas.

## V. Facteurs de mauvais pronostic :

**Tableau 3 : Nombre et pourcentage des facteurs de mauvais pronostic chez nos patients traités par fingolimod.**

Facteurs de mauvais pronostic de la SEP		Nombre de patients	Pourcentage (%)
Démographiques et environnementaux	Sujet âgé	3	18
	Sexe masculin	4	24
	Tabagisme	1	6
	Comorbidités	4	24
Cliniques	Symptômes inauguraux moteurs, cérébelleux ou sphinctériens	11	65
	Régression partielle ou absence de régression de la première poussée	6	35
	Délai court entre les 2 première poussée	2	12
	Un handicap lourd après les 5 premières années	4	24
	EDSS élevé	12	71
Radiologiques	Présence de lésions corticales	12	71
	Prise de contraste	3	18
	Atrophie cérébrale : cortex, cervelet, corps calleux	5	29
Biomarqueurs	Bandes oligoclonales positives	11	65

## VI. Traitement :

### 1. Traitements de première intention :

Parmi les traitements utilisés en première intention chez nos patients avant le fingolimod, on trouvait :

**Tableau 4 : Les traitements de première intention chez nos patients :**

Traitements de première intention	Nombre de patients	Durée
Interféron bêta-1 a Avonex®	3 patients	10 mois 2 ans 23 ans
Interféron bêta-1 a Rebif®	3 patients	5 ans 8 ans 10 ans
Interféron bêta-1 a Avonex® + Interféron bêta-1 b Bétaféron®	1 patient	4 ans
Interféron bêta-1 a Avonex® + Interféron bêta-1 a Rebif®	1 patient	6 ans
Interféron bêta-1 b Bétaféron® + Tériflunomide Aubagio® + Ocrelizumab Ocrevus®	1 patient	-
Fingolimod Gilenya®	8 patients	-

Donc, dans notre groupe de 17 patients, 8 patients avaient reçu le fingolimod comme premier traitement de fond (patients naïfs mis sous fingolimod d'emblée) et 9 patients étaient sous un ou plusieurs autres traitements de première intention avant d'être mis sous fingolimod (patients switchés vers fingolimod).

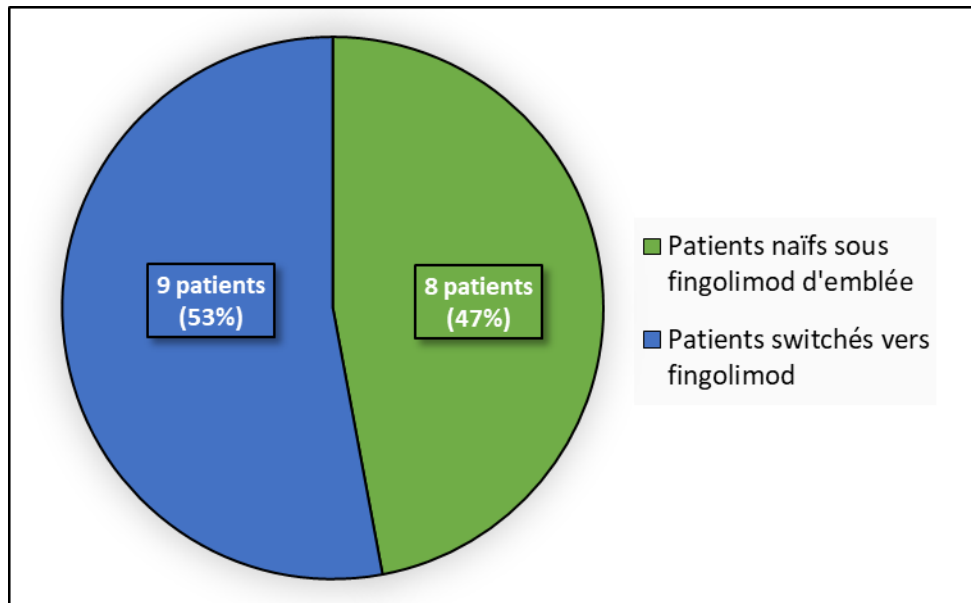


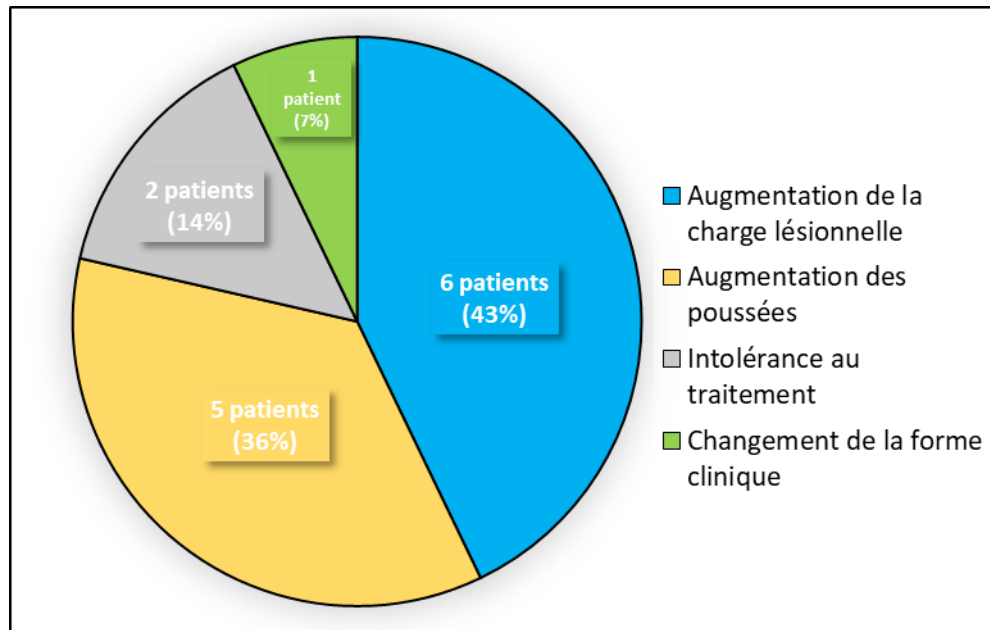
Figure 12. Traitement de première intention chez les patients de notre série.

## 2. Les causes de changement du traitement de première intention :

Au cours de l'évolution, 9 patients ont changé de traitement. Chez le même patient, on peut avoir plusieurs raisons du changement de traitement à la fois :

**Tableau 5 : Causes de changement du traitement de première intention :**

Cause	Nombre de patients
Augmentation de la charge lésionnelle à l'IRM	6 patients
Augmentation des poussées	5 patients
Intolérance au traitement (Atteinte cutanée, asthénie et fatigabilité)	2 patients
Changement de la forme clinique	1 patient



**Figure 13. Motifs de changement du traitement de première intention.**

### **3. Evolution de la maladie sous fingolimod :**

#### **3.1 Efficacité clinique :**

##### **3.1-1 Nombre de poussées à 6 mois de traitement :**

Le nombre moyen de poussées chez les 17 patients suivis dans notre étude après 6 mois de traitement par fingolimod était de 0,06 (initialement 6,8), avec des valeurs extrêmes allant d'aucune poussée chez 16 patients à une poussée chez un seul patient durant 6 mois. Donc, il existait une réduction très importante du nombre de poussées à 6 mois de traitement.

##### **3.1-2 Type de poussées :**

Au cours de l'évolution de la maladie sous fingolimod, une poussée à type de déficit moteur (hémiparésie gauche) a été notée chez une patiente (6% des cas).

##### **3.1-3 Le score EDSS :**

L'évolution de l'EDSS après 6 mois de traitement par fingolimod s'est caractérisée par une stabilisation du score chez 14 patients (82%) et une augmentation chez 3 patients (18%).



**3.2 Efficacité radiologique :**

L'activité inflammatoire radiologique était évaluée par la présence de prise de contraste et par la variation de la charge lésionnelle.

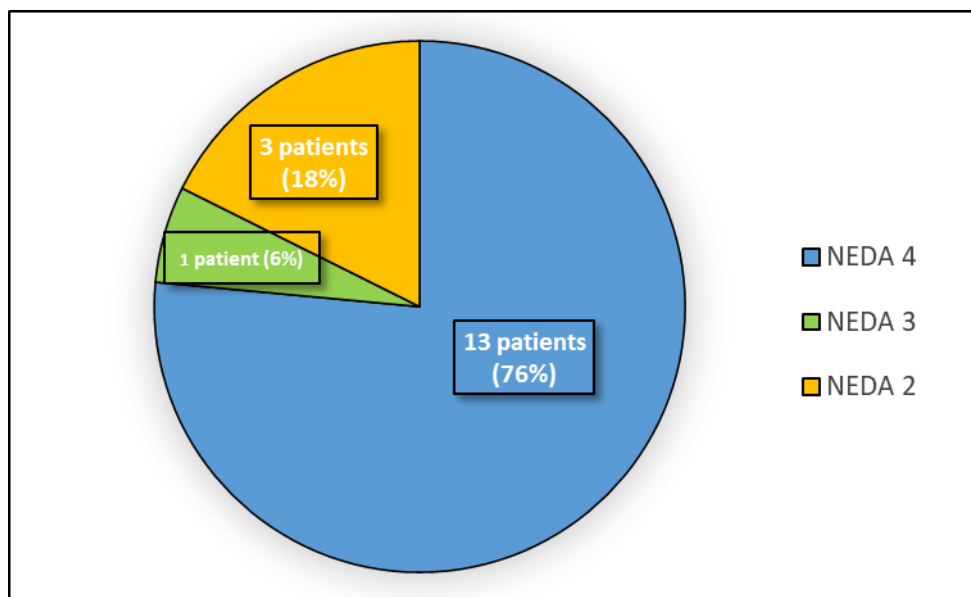
14 patients sur 17, soit 82%, présentaient une stabilité de la charge lésionnelle à l'IRM après 6 mois de traitement. 3 patients sur 17, soit 18%, présentaient une augmentation de celle-ci.

3 patients sur 17 avaient une prise de contraste des lésions sur l'IRM avant le début du traitement contre un 1 patient sur 17 à l'IRM de contrôle à 6 mois de traitement.

Pas de modifications en rapport avec l'atrophie cérébrale chez notre groupe de patients après 6 mois de traitement.

**3.3 No Evidence of Disease Activity (NEDA) :**

Après 6 mois de traitement par fingolimod dans notre groupe de 17 patients, 13 patients ont atteint un NEDA 4, 1 patient un NEDA 3 et 3 patients un NEDA 2.



**Figure 14. NEDA après 6 mois de traitement par fingolimod.**

**3.4 Tolérance / Effets indésirables :**

**3.4-1 La tolérance globale :**

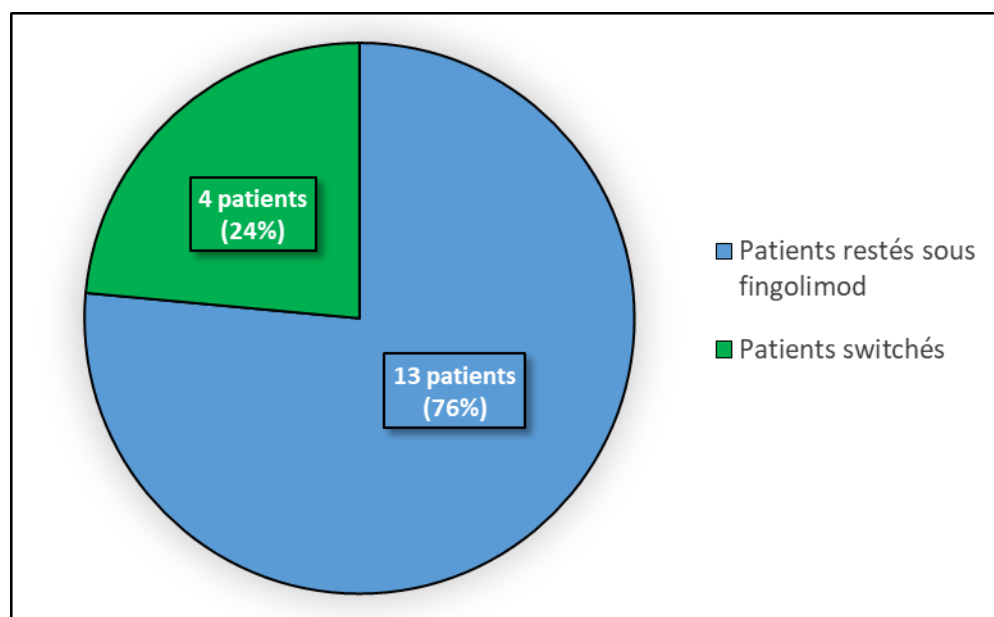
Aucun effet secondaire n'a été signalé chez aucun patient, notamment aucun décès n'a été déclaré, pas de notion d'infections, ni de bradyarythmie, ni d'œdème maculaire, ni d'atteinte hépatique, ni autre signe clinique, durant 6 mois de traitement sous fingolimod.

**3.4-2 La tolérance biologique :**

Aucun effet secondaire biologique n'a été signalé chez aucun patient, notamment pas de lymphopénie, ni de neutropénie, ni d'augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), durant 6 mois de traitement sous fingolimod.

**3.4-3 Causes d'arrêt et de changement du traitement par fingolimod :**

4 patients avaient arrêté le traitement par fingolimod et passé vers un autre traitement ; 3 patients ont passé au rituximab et une patiente à l'ocrelizumab.



**Figure 15. Echec du traitement par fingolimod et passage à un autre traitement.**

Les raisons de changement du traitement chez nos patients sont les suivantes :

**Tableau 6 : Causes d'arrêt et de changement du fingolimod :**

Cause	Nombre de patients
Aggravation clinique par la progression de l'EDSS + Augmentation de la charge lésionnelle à l'IRM	3 patients
Apparition d'une poussée	1 patient



---

# DISCUSSION

---



## I. Physiopathologie de la SEP et mécanismes d'action des différents traitements de fond :

### 1. Physiopathologie de la SEP :

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire auto-immune multifocale du système nerveux central (SNC), caractérisée par une inflammation chronique, une démyélinisation, des lésions axonales et une gliose ultérieure. Les régions du SNC les plus touchées par la maladie sont la zone périventriculaire, la zone sous-corticale, le nerf optique, la moelle épinière, le tronc cérébral et le cervelet. La SEP est classée comme rémittente-récurrente (RR), secondairement progressive (SP) et primaire progressive (PP). La pathogenèse de la SEP suggère que chez les sujets génétiquement prédisposés, des populations indépendantes de lymphocytes T sont activées dans le système immunitaire, migrent à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) et déclenchent des lésions au niveau des tissus du SNC. Ils libèrent des cytokines pro-inflammatoires, déclenchent les activités cytotoxiques des microglies avec la libération de protoxyde d'azote et d'autres radicaux superoxydes, stimulent les cellules B et les macrophages et activent le système du complément. Des auto-anticorps dirigés contre la protéine basique de la myéline et la glycoprotéine des oligodendrocytes (ODs) de la myéline ont été détectés chez des patients atteints de SEP. Ces anticorps peuvent provoquer des lésions par fixation au complément ou par liaison avec des cellules effectrices innées telles que les macrophages résidents au SNC. Quel que soit la forme clinique, le stade initial de la maladie est caractérisé par une réponse inflammatoire auto-immune principalement dirigée contre les ODs du SNC, entraînant une démyélinisation (composante inflammatoire). Peu de temps après que la capacité de régénération des ODs soit épuisée, les processus inflammatoires attaquent les neurones eux-mêmes, entraînant des lésions permanentes et un dysfonctionnement du SNC (composant neurodégénératif). On pense que les composantes

inflammatoires et neurodégénératives de la pathogenèse de la SEP sont impliquées dès le début de la maladie, donnant différentes présentations cliniques dans le contexte de changements pathologiques spatiaux et temporels (Figure 16 et 17). (6)

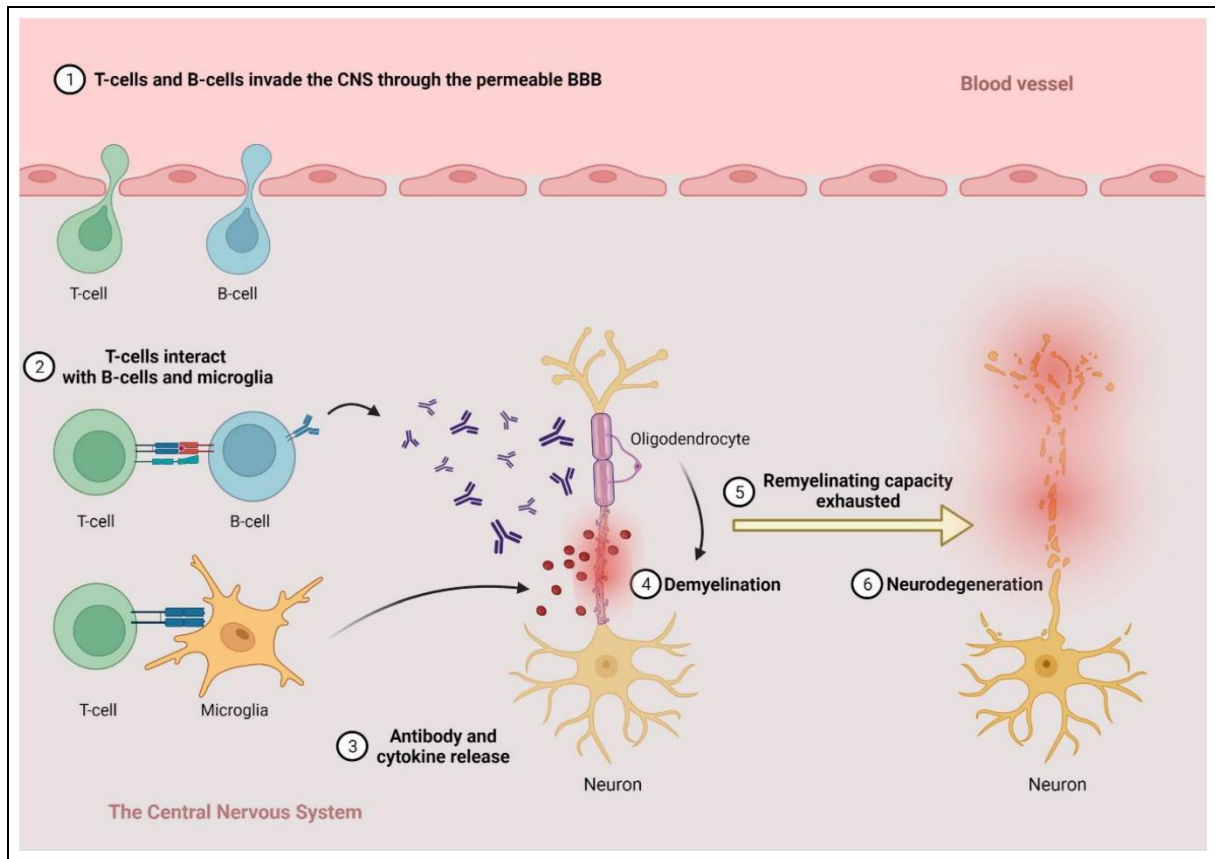


Figure 16. L'interprétation schématique des processus pathologiques à l'origine de la sclérose en plaques. (7)

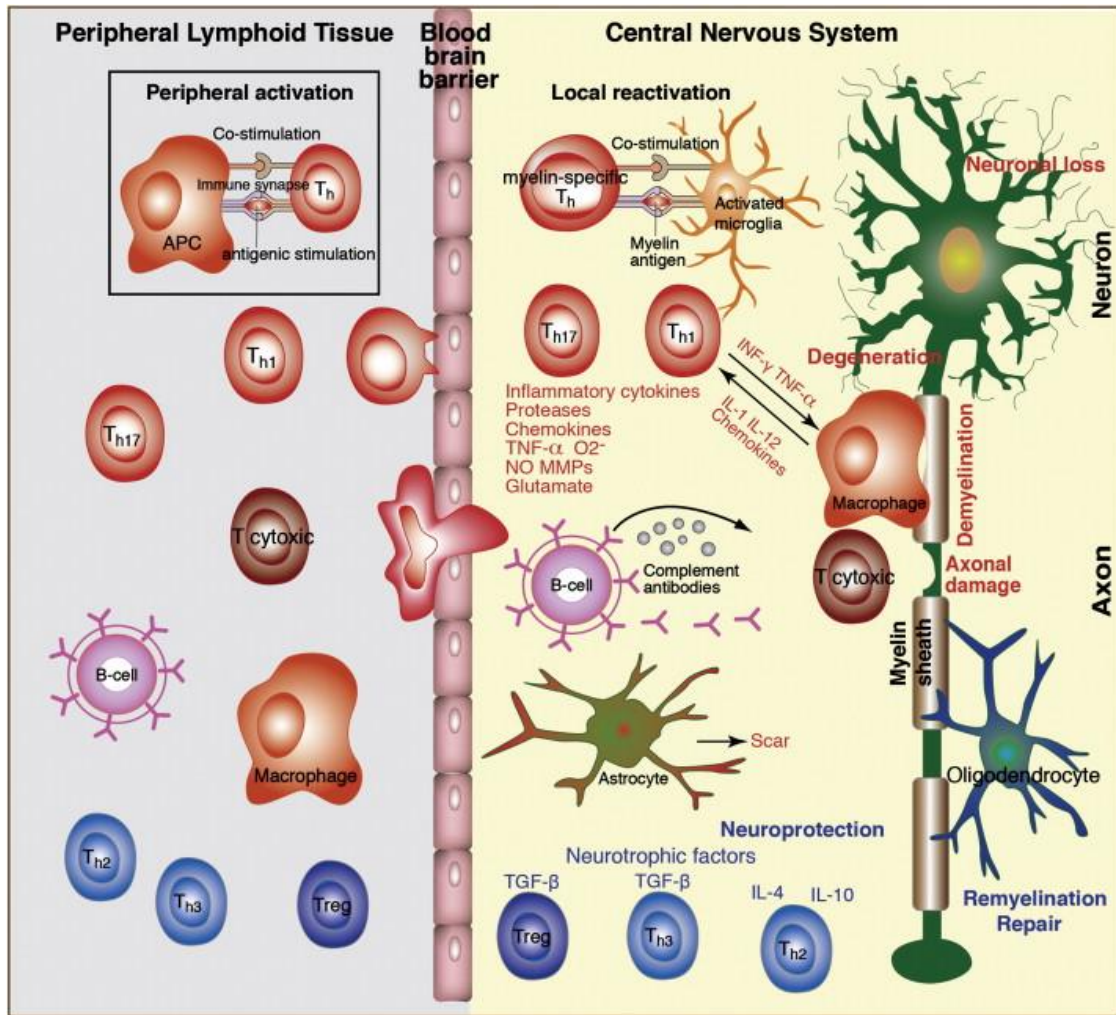


Figure 17. Les différents intervenants immunitaires dans la physiopathologie de la SEP

**1.1 Le rôle des cellules immunitaires périphériques :**

La neuro-inflammation de la SEP est caractérisée par des réponses immunitaires pathogènes impliquant les lymphocytes T (lymphocytes T CD4+ et CD8+), les lymphocytes B et les cellules myéloïdes ainsi que par la fonction réduite des lymphocytes T régulateurs. (8)

a. Le rôle des lymphocytes B dans la physiopathologie de la SEP :

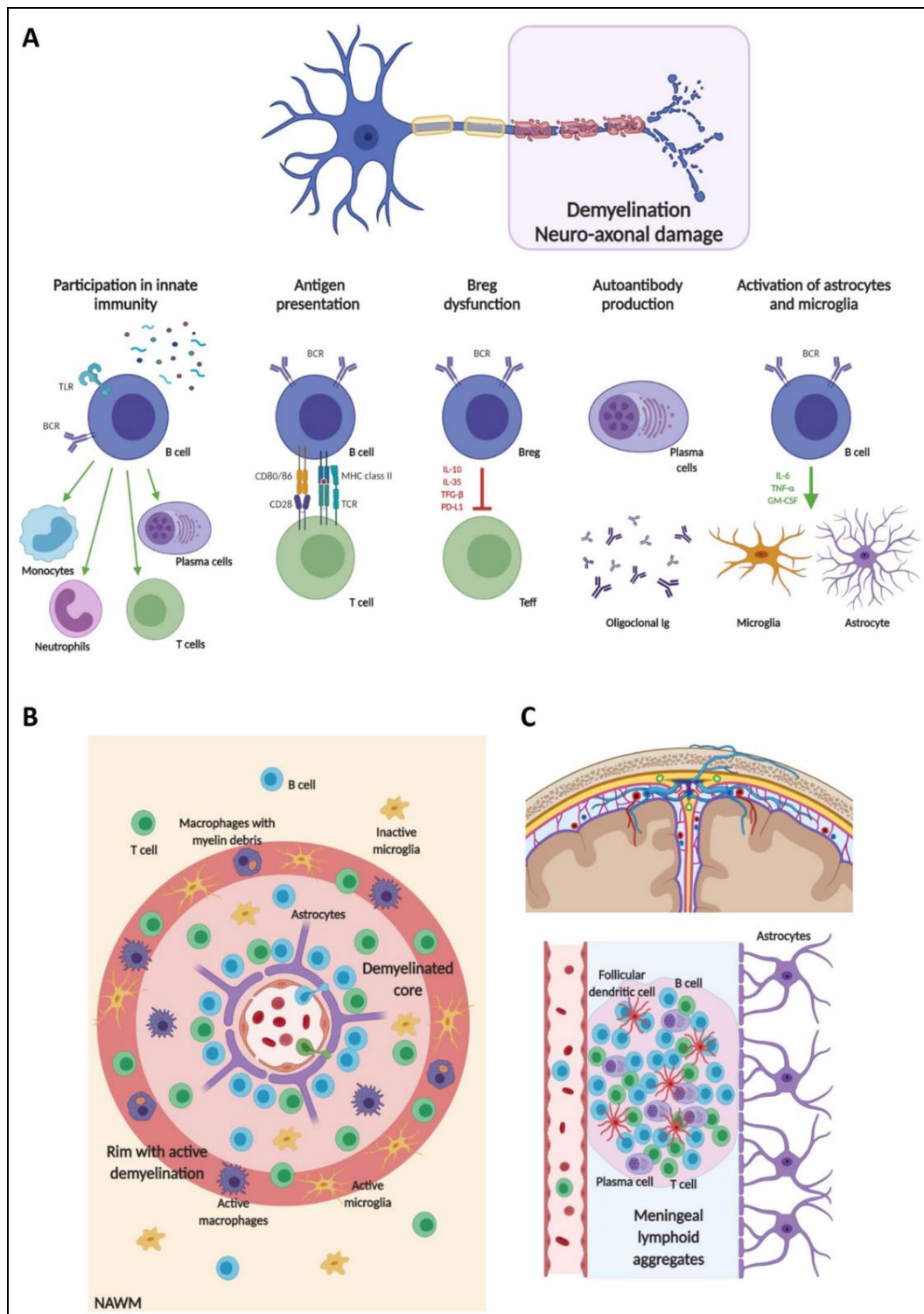
Au cours des dernières années, plusieurs concepts clés de la physiopathologie de la SEP ont connu une évolution spectaculaire. Parmi ces concepts, le changement de la vision traditionnelle selon laquelle l'activité de la SEP est en grande partie « médiée par les lymphocytes T » vers la vision selon laquelle les rechutes de SEP impliquent des interactions bidirectionnelles clés entre plusieurs types de cellules immunitaires, y compris les lymphocytes B, à la fois en périphérie et dans le SNC. (9)

De plus en plus de preuves suggèrent que les fonctions des lymphocytes B indépendantes des anticorps jouent un rôle clé dans la médiation de l'activité de la maladie. Il a été démontré que les lymphocytes B contribuent aux cascades d'interactions immunitaires de type cellulaires en périphérie, qu'ils agissent comme des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) pour les lymphocytes T, favorisant ainsi l'activation et la prolifération de ces dernières, pour qu'ils interagissent avec les CPA afin d'influencer le trafic d'antigènes et être directement impliqué dans la production de cytokines et de chimiokines exerçant à la fois des actions anti- et pro-inflammatoires et contribuant aux dommages oligodendrocytaires et neuronaux (Figure. 18 et 19). (9)

Dans les lésions démyélinisantes focales précoces et actives, les lymphocytes B CD20+ sont principalement situés de manière focale dans l'espace périvasculaire d'une ou de quelques veines de grand calibre et ont des fonctions pro-inflammatoires (Figure 18). À l'inverse, un infiltrat de plasmocytes plus abondant peut être retrouvé dans l'espace périvasculaire et dans les méninges des patients atteints de SEP progressive (Figure 18). Ces preuves suggèrent une différenciation progressive des lymphocytes B infiltrantes en une population stable de plasmocytes, montrant l'expression de marqueurs impliqués dans la survie des lymphocytes B et la différenciation des plasmoblastes (CD27 et CD38). En plus des cascades d'interac-

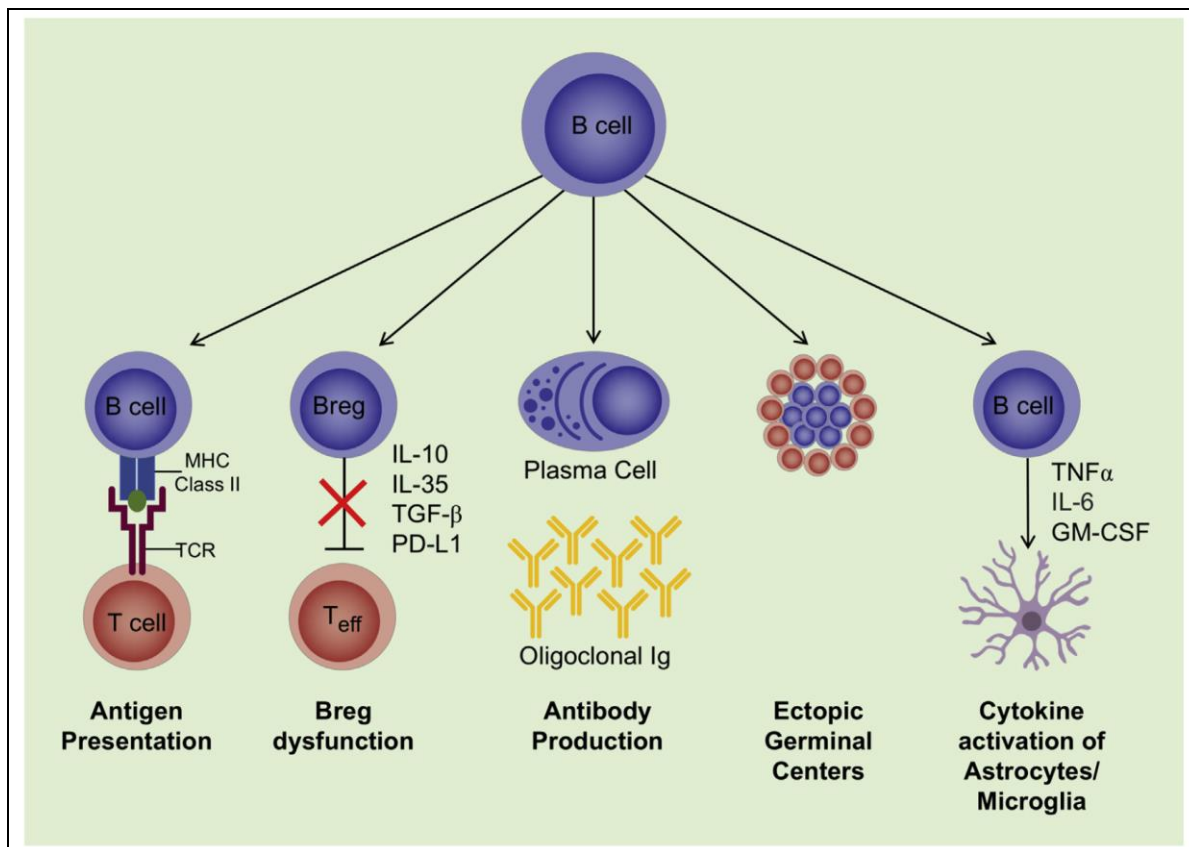


tions immunitaires de type cellulaire périphériques contribuant à la « biologie des poussées », une inflammation « compartimentée du SNC » joue également un rôle important qui entretient l'inflammation chronique, la démyélinisation et la neurodégénérescence, qui peuvent être maintenues en l'absence d'activité inflammatoire en cours. Cette inflammation « compartimentée du SNC » est caractérisée par des agrégats inflammatoires proéminents riches en lymphocytes B ressemblant à des follicules lymphatiques tertiaires que l'on peut trouver dans les méninges des patients atteints de SEP, principalement dans les sillons corticaux profonds, mais également dans les espaces périvasculaires (Figure 18). Ces agrégats inflammatoires dans le SNC peuvent fournir un environnement qui favorise la localisation, la survie et l'activation fonctionnelle des lymphocytes B et, à leur tour, contribuer aux mécanismes dégénératifs. (9)



**Figure 18. Résumé de l'implication des lymphocytes B dans la physiopathologie de la SEP. A Rôles des lymphocytes B dans l'immunité et la dysimmunité. Dans la SEP, les**

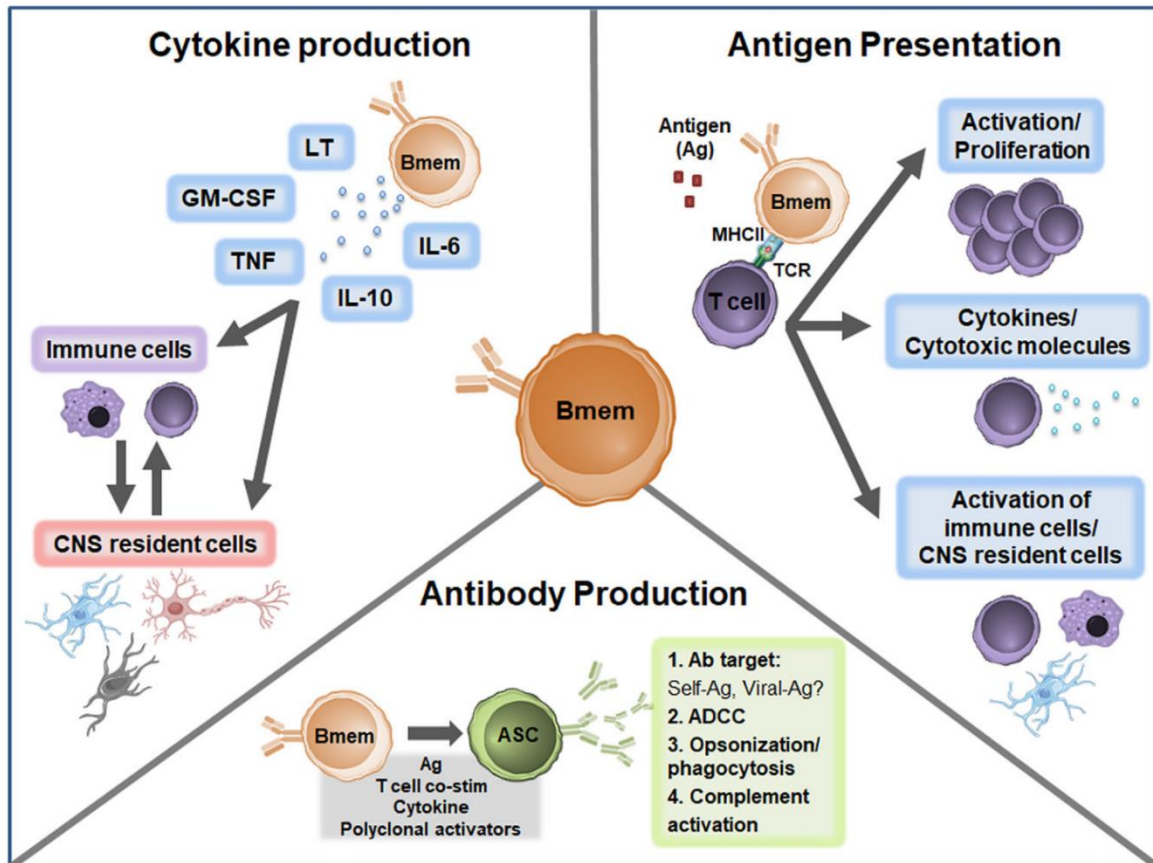
lymphocytes B sont impliqués dans l'immunité innée, la présentation des antigènes, la production de cytokines régulatrices et pro-inflammatoires, de chimiokines et d'auto-anticorps. B, C Aperçu de la distribution des lymphocytes B dans les différentes zones du SNC impliquées dans la pathologie de la SEP. B Dans une lésion de SEP active avec une veine centrale enflammée, un noyau démyélinisé, avec des microglies et des macrophages, et un bord de démyélinisation active en cours avec des microglies activées, des macrophages avec différents stades de dégradation de la myéline et une lésion des oligodendrocytes, la densité de lymphocytes la plus élevée est observé dans l'espace périvasculaire de la veine centrale, la majorité des lymphocytes B de la lésion étant présentes à ce site. C Des agrégats de lymphocytes B peuvent également être observés dans les leptoméninges. Cette inflammation compartimentée, caractérisée par le développement d'agrégats lymphoïdes de type follicule ectopique, est principalement provoquée par les lymphocytes B, les plasmocytes, les lymphocytes T et les cellules dendritiques folliculaires. Créé avec biorender.com. Voir le texte pour plus de détails. Récepteur des cellules B BCR, cellule B régulatrice Breg, immunoglobuline Ig, facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages GM-CSF, IL-6 interleukine 6, IL-10 interleukine 10, IL-35 interleukine 35, complexe majeur d'histocompatibilité du CMH de classe II classe II, substance blanche d'apparence normale NAWM, ligand de mort programmé 1 du ligand PD-L1, récepteur des lymphocytes T TCR, lymphocyte T effecteur Teff, facteur de croissance transformant bêta TFG- $\beta$ , récepteur TLR Toll-like, nécrose tumorale TNF- $\alpha$  facteur alpha.



**Figure 19. Le rôle pathogène des lymphocytes B dans la sclérose en plaques. Les lymphocytes B présentent des antigènes dans le contexte de molécules du CMH de classe II pour activer les cellules T CD4, contribuant ainsi à un environnement inflammatoire. Les lymphocytes régulateurs B (Breg) peuvent inhiber les lymphocytes effectrices T (Teff) via l'IL-10, l'IL-35, le TGF- $\beta$  ou le PD-L1 et peuvent être dysfonctionnelles dans la SEP. Les lymphocytes B peuvent produire des auto-anticorps en périphérie et dans le SNC. Les lymphocytes B peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique et former des centres germinaux ectopiques de type follicule dans le SNC, qui se compartimentent et fonctionnent indépendamment de la périphérie. Les lymphocytes B présents dans ces follicules peuvent subir une expansion et une différenciation en plasmocytes sécrétant des anticorps au sein même du SNC. Les lymphocytes B sécrètent également les cytokines pro-inflammatoires TNF $\alpha$ , IL-6 et GM-CSF, qui favorisent l'inflammation du SNC.**

**b. Le rôle des lymphocytes B mémoire dans la physiopathologie de la SEP :**

Dans la SEP, les lymphocytes B mémoire (Bmem) dans la périphérie et le SNC sont de plus en plus explorées pour définir la relation exacte avec le développement et la progression de la maladie. Des observations importantes mises en évidence dans la revue actuelle incluent la présence d'altérations de Bmem dans les compartiments du sang périphérique et du SNC dans la SEP ; des preuves de rôles potentiels dans la production d'anticorps, la présentation d'antigènes et la production de cytokines (Figure 20) ; et un ciblage efficace de Bmem à l'aide des thérapies immunomodulatrices actuellement disponibles. (10)



**Figure 20. Fonctions des lymphocytes B mémoire (Bmem) proposées dans la sclérose en plaques.** Les fonctions canoniques de Bmem incluent la production de cytokines, la présentation d'antigènes et la production d'anticorps. Bmem peut produire diverses cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires dans la SEP, notamment la lymphotoxine (LT), le GM-CSF, le TNF, l'IL-10 et l'IL-6. La production de ces cytokines peut 1) moduler la fonction inflammatoire des cellules immunitaires, y compris les monocytes et les lymphocytes T de la périphérie du SNC ou 2) peut altérer la fonction et la survie des cellules résidentes du SNC, notamment les neurones, les astrocytes, les microglies et les oligodendrocytes. Les cytokines dérivées de Bmem peuvent également moduler les interactions entre les cellules immunitaires localisées dans le SNC et les cellules résidentes du SNC. Les Bmem sont de puissantes cellules présentatrices d'antigène (CPA) et, lors de l'absorption et de la présentation de l'antigène (Ag), elles peuvent interagir avec d'autres cellules immunitaires, y compris les cellules T, pour améliorer la prolifération cellulaire et les fonctions effectrices. Par exemple, suite à une interaction lymphocytes T-Bmem, les lymphocytes T activés peuvent participer à la production de cytokines ou à la sécrétion de molécules cytotoxiques. La présenta-

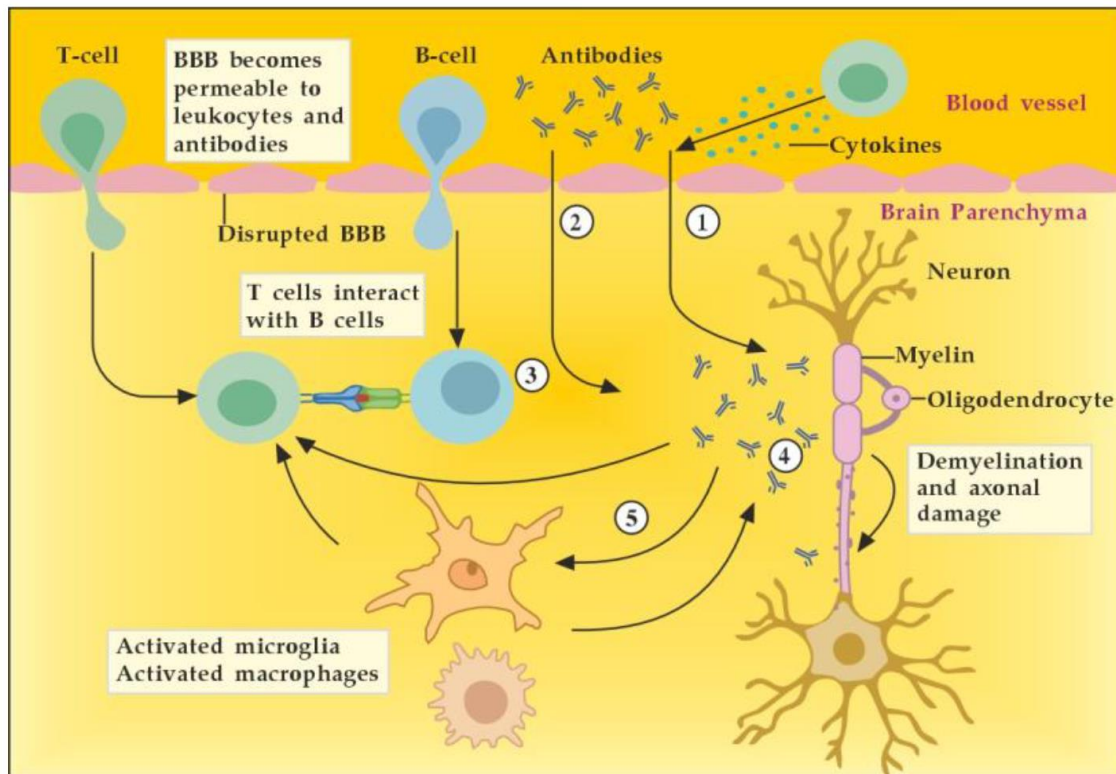
tion de l'antigène Bmem aux lymphocytes T peut également modifier l'engagement des lymphocytes T avec d'autres cellules immunitaires de la périphérie ou du SNC et l'interaction avec les cellules résidentes du SNC. Bmem peut se différencier en cellule sécrétante d'anticorps (CSA) après une stimulation, y compris une réexposition à l'antigène, une costimulation des lymphocytes T (co-stim), une stimulation des cytokines ou une stimulation polyclonale indépendante des lymphocytes T. Lors de la différenciation, les CSA dérivées de Bmem peuvent être impliquées dans le maintien des réponses en anticorps dans le compartiment du SNC. L'CSA dérivée de Bmem peut également contribuer à plusieurs fonctions dépendantes des anticorps impliquées dans la SEP, notamment le ciblage des antigènes du soi ou des antigènes viraux, la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (CCDA), l'opsonisation/phagocytose et l'engagement du complément.

c. Le rôle des autoanticorps :

De manière générale, nous pourrions décrire le pouvoir pathogène des auto-anticorps circulants associés à la SEP par plusieurs mécanismes d'actions et d'interactions possibles (Figure 21). Par exemple, au début de la phase inflammatoire, en raison de la perméabilité accrue à la BHE induite par les lymphocytes T encéphalitogènes, les anticorps circulants peuvent atteindre le cerveau et devenir pathogènes. De plus, ces anticorps eux-mêmes pourraient induire des lésions vasculaires et des lésions inflammatoires du SNC par une cytotoxicité cellulaire complément-dépendante ou anticorps-dépendante médiée par les récepteurs Fc des microglies et des macrophages. De plus, les lymphocytes B auto-réactives pourraient infiltrer le cerveau et induire des niveaux élevés d'auto-anticorps pathogènes dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Dans le parenchyme cérébral, les auto-anticorps liés à la surface des cellules cibles pourraient provoquer des dommages directs ou une altération fonctionnelle, conduisant à leur tour à une démyélinisation. Enfin, les autoanticorps peuvent également favoriser indirectement la démyélinisation en activant les lymphocytes T auto-réactives ou les microglies et les macrophages. En éliminant les anticorps pathogènes de la circulation et du SNC lorsque la perméabilité de la BHE est disponible,



nous pouvons moduler tous les mécanismes décrits et les conséquences pathologiques des actions et interactions des anticorps. (6)



**Figure 21. Mécanismes potentiels de pathogénicité des anticorps dans la sclérose en plaques. [Les lymphocytes T activés (1) et les anticorps circulants (2) endommagent la BHE et augmentent sa perméabilité ; les lymphocytes B activés (3) contribuent à la production d'anticorps dans le parenchyme cérébral ; les anticorps induisent des dommages directs (4) ou favorisent la démyélinisation indirectement via l'activation des microglies et des macrophages (5)].**

## **2. Le rôle des cellules résidentes innées du SNC :**

Les principales cellules résidentes innées du SNC pertinentes pour la réponse inflammatoire localisée sont les microglies et les astrocytes. Ils produisent des cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-6) et libèrent des espèces réactives de l'oxygène in situ, provoquant des dommages à la myéline (Figure 22). (6)



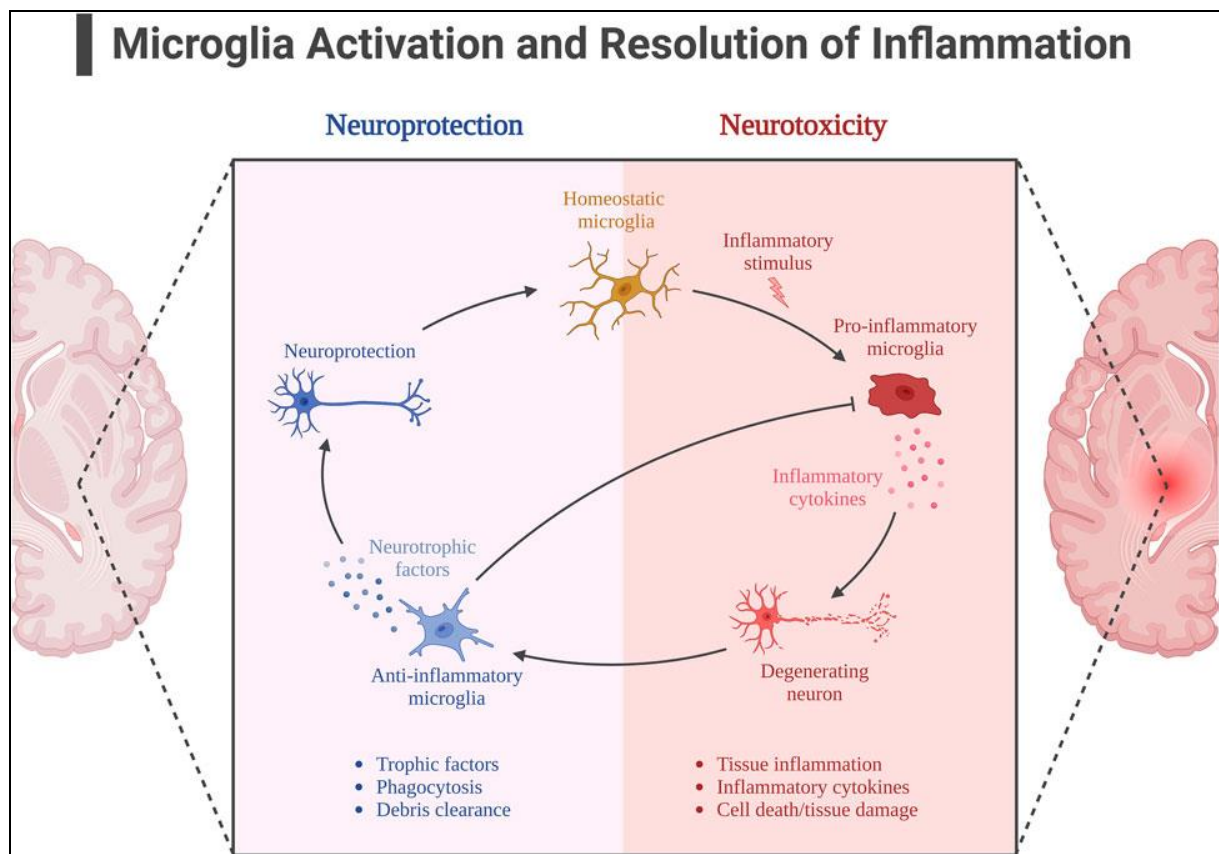


Figure 22. Activation des microglies et résolution de l'inflammation. (11)

### 3. Mécanismes d'action des différents traitements de fond de la SEP :

Il existe différents types de traitement de la SEP (Tableau 7).

1. Gestion des crises sévères.
2. Traitements immunomodulateurs qui réduisent l'activité biologique de la SEP.
3. Traitement des symptômes. (1)

En ce qui concerne le type de thérapies actuellement disponibles pour la SEP, les traitements immunomodulateurs de la maladie (TIM) comprennent les médicaments injectables (interféron bêta 1-a et 1-b, acétate de glatiramère et peginterféron bêta 1a), les médicaments oraux (fingolimod, tériflunomide et fumarate de diméthyle)

et les médicaments perfusés (natalizumab et alemtuzumab). En outre, il existe d'autres traitements à base d'immunosuppresseurs qui peuvent être efficaces contre la SEP (mitoxantrone, azathioprine, cyclophosphamide, méthotrexate, etc.). D'autres médicaments (par exemple, les corticostéroïdes ou le nabiximols) sont utilisés en cas de poussées ou pour soulager certains symptômes de la SEP. Tous ces agents agissent en modulant et/ou en supprimant le système immunitaire à différents niveaux avec différents mécanismes d'action. L'efficacité, la tolérance et le profil de sécurité varient considérablement selon les traitements, allant de combinaisons d'effets modestes et d'un bon niveau de sécurité à celles qui sont très efficaces mais présentent un risque accru d'événements indésirables graves, voire mortels.

Les traitements de première intention sont des médicaments à efficacité modérée et à haute sécurité, et comprennent l'interféron bêta 1a et 1b, l'acétate de glatiramère, le peginterféron bêta 1a, le tériflunomide et le diméthyle fumarate. Il existe des différences en termes d'efficacité et de tolérance entre les médicaments de première intention, bien que les données de comparaison directe soient limitées. Les traitements de deuxième intention sont utilisés en cas de réponse insatisfaisante aux médicaments de première intention : ils sont non seulement plus efficaces mais comportent également plus de risques en termes de sécurité, et comprennent, entre autres, le natalizumab, l'alemtuzumab et la mitoxantrone. Le fingolimod est approuvé comme traitement de deuxième intention dans l'Union européenne et comme traitement de première intention aux États-Unis, au Canada et dans d'autres pays. L'azathioprine et le cyclophosphamide, qui ne sont pas enregistrés comme traitement de la SEP, sont utilisés respectivement comme médicaments de première et de deuxième intention. (12)

### **Traitements immunomodulateurs :**

Traitements immunomodulateurs modifient l'évolution de la SEP en supprimant

ou en modulant la fonction immunitaire. Elles exercent une activité anti-inflammatoire principalement dans la phase récidivante de la SEP ; elles réduisent le taux de rechutes, réduisent l'accumulation de lésions sur l'IRM et stabilisent, retardent et, dans certains cas, améliorent modestement l'invalidité. Les premières thérapies approuvées, les interférons et l'acétate de glatiramère, ont été des découvertes fortuites. Ces médicaments bien tolérés réduisent modestement la fréquence des rechutes de la SEP et sont rapidement devenus couramment prescrits. Des études pré-cliniques sur l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale, un modèle animal de la SEP, ont fait progresser notre compréhension des étapes cruciales de la pathogenèse des maladies auto-immunes du SNC, en particulier l'expansion périphérique précoce des cellules immunitaires autoréactives dans les organes lymphoïdes secondaires, l'infiltration ultérieure de cellules activées dans le SNC et la génération de lésions inflammatoires dans la substance blanche. Ces études ont montré que les lymphocytes T jouent un rôle essentiel dans l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale, cependant, les essais cliniques avec des approches de traitement purement basées sur les lymphocytes T se sont avérés inefficaces dans la SEP rémittente. En revanche, les stratégies qui inhibaient l'accès des lymphocytes au SNC en bloquant l'adhésion (natalizumab) ou en séquestrant les lymphocytes dans les organes lymphoïdes primaires (les modulateurs du récepteur de la sphingosine-1-phosphate [S1P] fingolimod, siponimod et ozanimod) se sont révélées efficaces à la fois dans la SEP et dans l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale. Une avancée majeure était le développement de modèles de maladie qui reproduisaient plus fidèlement le schéma de lésion tissulaire dans la SEP, conduisant à une nouvelle appréciation de l'importance de l'immunité humorale dans la pathogenèse de la SEP. Cela a ouvert la voie à des essais cliniques de thérapies de déplétion des lymphocytes B, d'abord avec l'anticorps monoclonal anti-CD20 rituximab, suivi par le développement plus réussi de

l'ocrelizumab et de l'ofatumumab. La déplétion des lymphocytes B médiée par l'anti-CD20 a démontré un niveau élevé de succès dans la limitation des nouvelles rechutes et de la progression silencieuse dans la SEP rémittente, et dans la réduction de la progression de l'invalidité dans la SEP primaire progressive. Ainsi, la dernière décennie a vu un changement dans le cadre conceptuel de la physiopathologie de la SEP, du modèle antérieur selon lequel la SEP est une maladie auto-immune médiée par les lymphocytes T, à la compréhension du rôle central des lymphocytes B. Bien que des progrès considérables aient été réalisés contre la SEP rémittente, le développement de thérapies hautement efficaces contre la SEP progressive reste un besoin non satisfait. (13)

**Tableau 7 : Résumé des traitements immunomodulateurs de la sclérose en plaques :**

Nom du médicament	Mécanismes d'action	Indications	Mode et fréquence d'administration	Données d'efficacité essentielles	Effets indésirables fréquents
Très efficace					
<b>Ocrelizumab</b>	Anti-CD20 Anticorps monoclonal	SEP RR et PP (1ère ligne)	Perfusion IV, tous les 6 mois	SEP RR : Réduction relative du TRA par rapport à l'IFN $\beta$ 1a : 47 % SEP PP : Réduction relative de la PCH à 12 semaines par rapport au placebo : 24 %	SEP RR : Réaction liée à la perfusion, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, céphalées et infection des voies urinaires SEP PP : Réaction liée à la perfusion, infection des voies respiratoires supérieures et infection par herpès buccal
<b>Ofatumumab</b>	Anti-CD20 Anticorps monoclonal	SEP RR (1ère ligne)	Injection SC toutes les 4 semaines	Réduction relative du TRA par rapport au tériflunomide : 54 %	Réaction liée à l'injection, rhinopharyngite, maux de tête, infection des voies respiratoires supérieures et infection des voies urinaires
<b>Natalizumab</b>	Inhibiteur de l'intégrine $\alpha$ 4 $\beta$ 1	SEP RR (2ème ligne)	Perfusion IV, toutes les 4 semaines	Réduction relative du TRA par rapport au placebo : 68 % Réduction relative de la progression soutenue de la maladie par rapport au placebo : 42 %	Fatigue et réaction allergique
<b>Alemtuzumab</b>	Anti-CD52 Anticorps monoclonal	SEP RR (1ère ligne)	Perfusion IV, chaque jour	Réduction relative du TRA par rapport au placebo : 49-69 %	Maux de tête, éruption cutanée, nausées et fièvre
<b>Mitoxantrone</b>	Intercalateur d'ADN	SEP RR, SEP SP (2e ou 3e)	Perfusion IV, tous les mois ou 3	Réduction relative des rechutes par	Cardiomyopathie dose-dépendante, leucémie pro-

## La place du Fingolimod dans le traitement de la sclérose en plaques rémittente

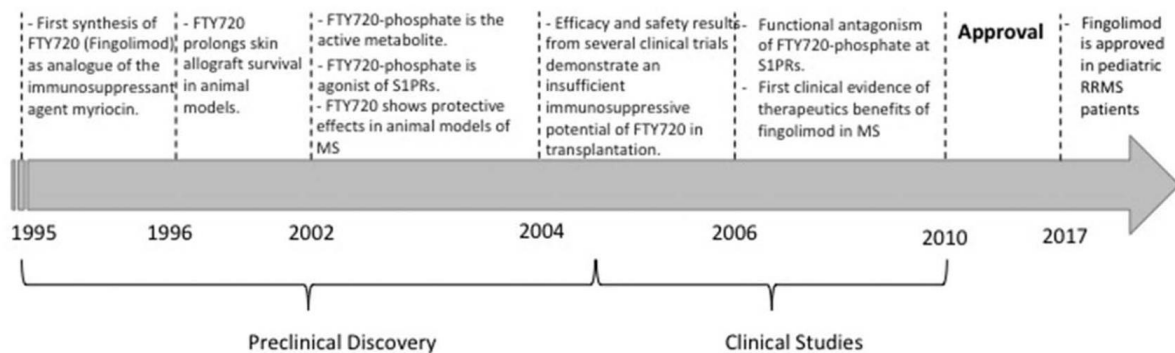
		ligne)	mois	rapport au placebo : 61 %	myélocytaire
<b>Moyennement efficace</b>					
<b>Fingolimod</b>	Inhibiteur de la sphingosine-1 phosphate	SEP RR (2e ligne)	Voie orale, chaque jour	Réduction relative du TRA par rapport au placebo : 48-60 %	Bradycardie, bloc de conduction auriculo-ventriculaire, œdème maculaire, taux élevés d'enzymes hépatiques et hypertension légère
<b>Siponimod</b>	Modulateur du récepteur de la sphingosine 1 phosphate	SCI, SEP RR, SEP SP active (1ère ligne)	Voie orale, chaque jour	Réduction relative de la PCH à 12 semaines par rapport au placebo : 21 %	Maux de tête, rhinopharyngite, infection des voies urinaires et chutes
<b>Ozanimod</b>	Modulateur du récepteur de la sphingosine 1 phosphate	SCI, SEP RR, SEP SP active	Voie orale, chaque jour	Réduction relative du TRA par rapport au placebo : 48 %	Maux de tête et aminotransférase hépatique élevée
<b>Fumarate de diméthyle et fumarate de diroximel</b>	Inhibiteur de la voie de type 2 du facteur nucléaire (dérivé de l'érythroïde 2)	SEP RR (1ère ligne)	Voie orale, 2 fois par jour	Réduction relative du TRA par rapport au placebo : 48-53 %	Bouffées vasomotrices, diarrhée, nausées, douleurs abdominales hautes, diminution du nombre de lymphocytes et augmentation des aminotransférases hépatiques
<b>Cladribine</b>	Pas entièrement connu	SEP RR (2ème ou 3ème ligne)	Voie orale, 4 à 5 jours sur des cures de 2 semaines	Réduction relative du TRA par rapport au placebo : 55-58 %	Maux de tête, lymphopénie, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures et nausées
<b>Modestement efficace</b>					
<b>Teriflunomide</b>	Inhibiteur de la dihydrorotate déshydrogénase	SEP RR (1ère ligne)	Voie orale, chaque jour	Réduction relative du TRA par rapport au placebo : 32-36 %	Rhinopharyngite, maux de tête, diarrhée et augmentation de l'alanine aminotransférase
<b>Glatiramer Acetate</b>	Pas entièrement connu	SEP RR (1ère ligne)	Injection SC, une fois par jour ou 3 fois par semaine	Réduction relative du TRA par rapport au placebo : 29 %	réactions au site d'injection
<b>IFN β-1a (Rebif)</b>	Pas entièrement connu	SCI et SEP RR (1ère ligne)	Injection SC, 3 fois par semaine	Réduction relative du TRA par rapport au placebo : 33 %	Inflammation au site d'injection, symptômes pseudo-grippaux, rhinite et maux de tête
<b>IFN β-1a (Avonex)</b>	Pas entièrement connu	SCI et SEP RR (1ère ligne)	Injection IM, une fois par semaine	Réduction relative de la PCH P à 24 semaines par rapport au placebo : 37 %	Symptômes pseudo-grippaux, douleurs musculaires, asthénie, frissons et fièvre
<b>PegIFN β-1a (Plegridy)</b>	Pas entièrement connu	SCI et SEP RR (1ère ligne)	Injection SC, toutes les 2 semaines	Réduction relative du TRA par rapport au placebo : 39 %	Érythème au site d'injection, syndrome pseudo-grippal, pyrexie et maux de tête
<b>IFN β-1b (Betaseron)</b>	Pas entièrement connu	SCI et SEP RR (1ère ligne)	Injection SC, tous les deux jours	Réduction relative du TRA par rapport au placebo : 31 %	Lymphopénie, symptômes pseudo-grippaux et réactions au site d'injection

TRA, taux de rechute annualisé ; PCH, progression confirmée du handicap ; SCI, syndrome cliniquement isolé ; IFN β-1a, interféron bêta 1a ; IM, intramusculaire ; IV, intraveineux ; SEP PP, sclérose en plaques progressive primaire ; SEP RR, sclérose en plaques récurrente-rémittente ; SC, sous-cutané ; SEP SP, sclérose en plaques secondairement progressive. (13)

## II. Mécanismes d'action du fingolimod :

### 1. Histoire de découverte et développement :

Les sphingolipides ont été découverts dans des extraits éthanoliques cristallisés du cerveau par le médecin et biochimiste Johann Thudichum en 1874. Pendant au moins les 100 années suivantes, les sphingolipides, y compris la sphingomyéline et ses métabolites, ont été considérés comme de simples composants structuraux des membranes cellulaires ou comme intermédiaires métaboliques. Cependant, la découverte de récepteurs spécifiques couplés aux protéines G de haute affinité pour le métabolite de la sphingomyéline, la sphingosine 1-phosphate (S1P), et les études moléculaires et physiologiques ultérieures ont suggéré que la S1P et ses récepteurs (S1PR) pourraient jouer un rôle important dans une variété de systèmes physiologiques, impliquant en particulier le SNC et les systèmes vasculaire et immunitaire. En effet, des perturbations de S1P et S1PR ont été identifiées dans divers troubles et pourraient jouer un rôle important dans le développement et la progression de la sclérose en plaques (SEP) (Figure 23). (14) (15) (16) (17)



**Figure 23. Chronologie des étapes de la découverte et du développement du Fingolimod en tant que médicament modificateur de l'évolution de la SEP.**

## 2. Chimie :

Le chlorhydrate de fingolimod est disponible sous le nom commercial « Gilenya » (Novartis, Bâle, Suisse). La structure chimique est le chlorhydrate de 2-amino-2-[2-(4-octylphényl) éthyl] propane-1,3-diol. C'est un dérivé de la myriocine, un métabolite du champignon *Isaria sinclairii*. Gilenya est appliqué sous forme de gélule contenant 0,56 mg de chlorhydrate de fingolimod. D'autres ingrédients inactifs comprennent le stéarate de magnésium, l'oxyde de fer jaune, la gélatine, le mannitol et le dioxyde de titane. (18)

### Résumé du médicament :

Nom	Fingolimod
Phases d'essais cliniques	1,2,3
Indication	Sclérose en plaques rémittente
Pharmacologie	Agoniste du récepteur S1P
Voie d'administration	Orale
Structure chimique	2-amino-2-[2-(4-octylphényl) éthyl] propane-1,3-diol hydrochloride
Essais cliniques pivots	FREEDOMS 1, FREEDOMS 2, TRANSFORMS

## 3. Affaires réglementaires :

Le Fingolimod (Gilenya<sup>TM</sup>) a été approuvé comme premier agent oral contre la SEP-RR hautement active. Il a d'abord été approuvé aux États-Unis en octobre 2010, suivi par l'unité européenne en mars 2011. Malgré les mêmes données cliniques disponibles sur l'efficacité et la sécurité du traitement par fingolimod pour tous les organismes de réglementation, il existe des différences dans l'étiquette spécifique du médicament entre les différents pays. : Aux États-Unis, en Australie et en Suisse, le fingolimod peut être utilisé comme traitement de première intention sans aucune

restriction. Dans l'Union européenne et au Canada, le fingolimod est utilisé comme traitement de deuxième intention chez les patients qui ne répondent pas à au moins un traitement antérieur ou chez les patients atteints de SEP à apparition rapide. (18)

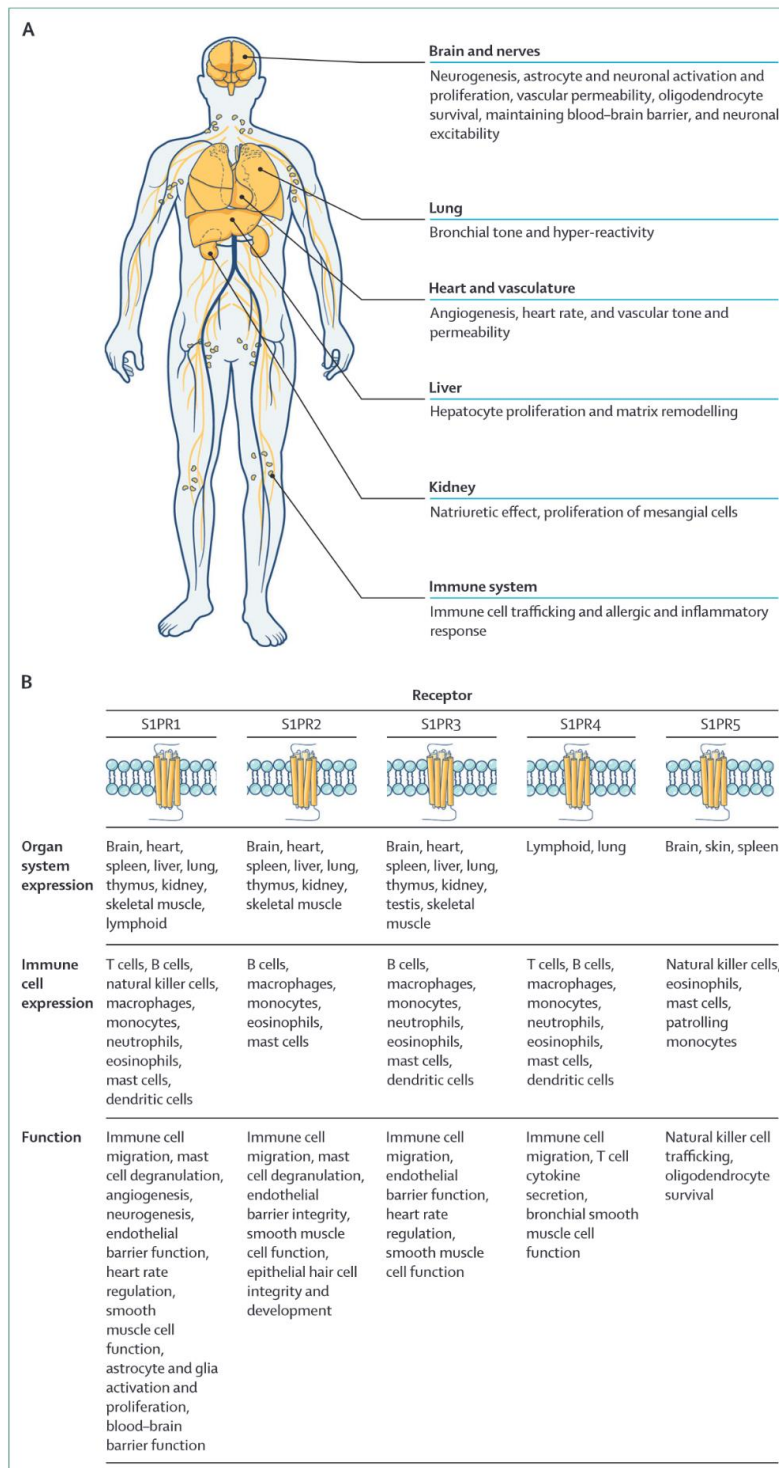
#### **4. Mécanismes d'action :**

##### **4.1 S1P et le système S1PR :**

Le fingolimod est un dérivé de la myriocine, qui est un métabolite du champignon ascomycète *Isaria sinclairii*. La myriocine et le fingolimod sont des analogues structurels de la sphingosine et de son métabolite phosphorylé S1P. La sphingosine est un composant structurel essentiel de la bicouche lipidique de la membrane plasmique et joue un rôle important dans la signalisation cellulaire. Les sphingosines sont produites dans les plaquettes, les érythrocytes et les cellules du système vasculaire par désacétylation du sphingolipide céramide par la céramidase.

La sphingosine et le fingolimod sont phosphorylés par la sphingosine kinase-1 ou -2 dans leurs formes actives, qui se lie à des récepteurs S1P spécifiques. Chez l'homme, 5 sous-types de S1PR (S1P1-5) ont été identifiés. Ces récepteurs sont exprimés différemment dans divers tissus et types de cellules et chacun est capable de se lier à un certain nombre de protéines G, contribuant ainsi aux réponses de signalisation différentielles pour des types de cellules particuliers en réponse au S1P ou au fingolimod. Concernant le système immunitaire, les lymphocytes, dont les lymphocytes T et les lymphocytes B, expriment principalement S1P1 et, dans une moindre mesure, S1P3-5. Les cellules tueuses naturelles (cellules NK) expriment préférentiellement S1P5. Les cellules dendritiques, les mastocytes et les macrophages expriment principalement S1P1 et S1P2 (Figure 24,25,26 et tableau 8). Un aperçu détaillé de l'expression de S1PR dans le SNC et des effets du fingolimod sur les cellules gliales et des implications associées pour le traitement des patients atteints de SEP est donné par Soliven et al. (p. S9). (19) (20) (21) (22) (23)





**Figure 24. (A) emplacements S1PR, (B) sous-types S1PR S1PR = récepteur de la sphingosine 1-phosphate. © 2021 Centre de la Clinique de Cleveland pour l'art médical et la photographie.**

**Tableau 8 : Expression des sous-types de récepteurs de la sphingosine 1-phosphate (S1PR) et effets de l'antagonisme fonctionnel du S1PR dans certains sous-ensembles de cellules immunitaires, gliales et neurones :**

Type de cellule	Expression de S1PR	Effet de l'antagonisme S1PR	Références
<b>Lymphocyte T</b>	S1P1, S1P3-5 (principalement S1P1 et S1P4)	Rétention dans le thymus et les ganglions lymphatiques entraînant une réduction des lymphocytes T naïfs et à mémoire centrale et une augmentation proportionnelle des lymphocytes T à mémoire effecteurs dans le sang périphérique dans les modèles animaux et chez l'homme ; réduction des cellules T auxiliaires encéphalitogènes (Th)-17 dans le sang périphérique chez l'homme	18,21,33,48
<b>Lymphocyte B</b>	S1P1, S1P3	Rétention dans la moelle osseuse et les ganglions lymphatiques (GL) entraînant une lymphopénie des cellules B, une mobilité réduite et une altération de la réaction du centre germinatif dans les GL dans les modèles animaux ; réduction de la réponse immunitaire humorale dans l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale, le modèle animal de la sclérose en plaques	49-52
<b>Macrophages</b>	S1P1, S1P2	Recrutement accru de macrophages chez les souris déficientes en S1P2 (remarque : le fingolimod ne se lie pas à S1P2) ; induction réduite du phénotype anti-inflammatoire, y compris production réduite de cytokines pro-inflammatoires et production accrue de cytokines anti-inflammatoires ; phosphorylation réduite de la kinase régulée par le signal extracellulaire	35,53-56
<b>Cellules tueuses naturelles</b>	S1P1, S1P5	Sortie réduite de la moelle osseuse et des ganglions lymphatiques et distribution consécutivement altérée dans les tissus périphériques dans les modèles animaux	13,57,58
<b>Les lymphocytes T</b>	S1P1, S1P2, S1P4	Inhibition de la sortie du thymus	57,59

## La place du Fingolimod dans le traitement de la sclérose en plaques rémittente

<b>tueurs naturels</b>		et du GL ; modulation de l'expression des cytokines	
<b>Cellules dendritiques</b>	S1P1-5	Le blocage de S1PR altère la mobilisation des cellules dendritiques des tissus périphériques vers les ganglions lymphatiques et leur capacité à activer les cellules T et B dans les modèles animaux et réduit la production de la cytokine pro-inflammatoire interleukine-12	35,60,61
<b>Oligodendrocytes</b>	S1P1, S1P3, S1P5	Remyélinisation améliorée des oligodendrocytes (ODs) ; sauvetage des ODs matures producteurs de myéline humaine de l'apoptose induite par la privation de sérum et de glucose	62-64
<b>Cellules précurseurs des oligodendrocytes</b>	S1P1, S1P3, S1P5	Régulation de la différenciation des cellules précurseurs des oligodendrocytes (PODs) en ODs ; modulation des S1PR sur les PODs humains ; effets cytoprotecteurs sur les ODs et les PODs	65,66
<b>Astrocytes</b>	S1P1-3, S1P5	Promotion des signaux de prolifération ; sécrétion réduite de cytokines pro-inflammatoires	67,68
<b>Neurones</b>	S1P1-3, S1P5	Protection contre la mort neuronale induite par l'ischémie	69

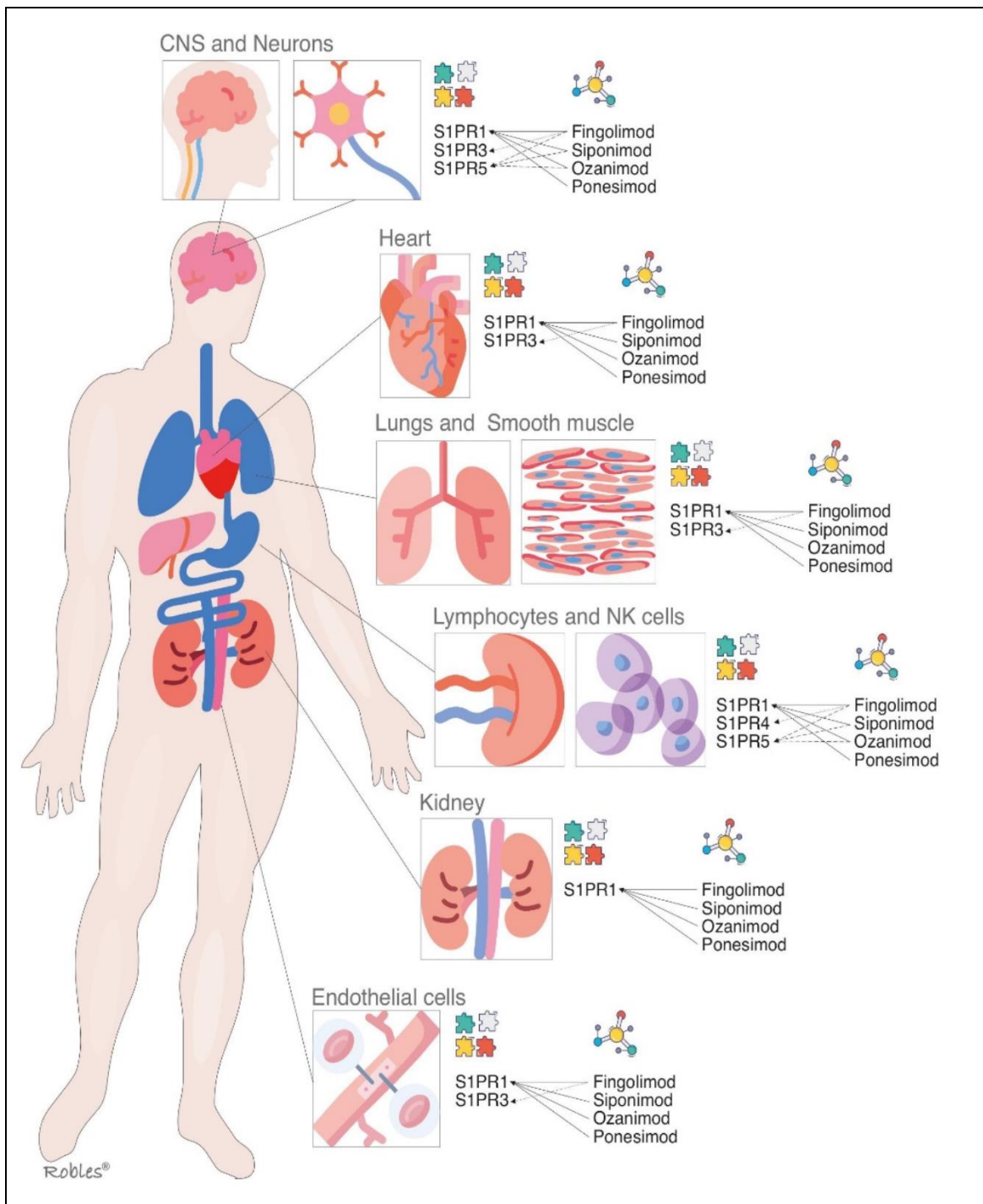
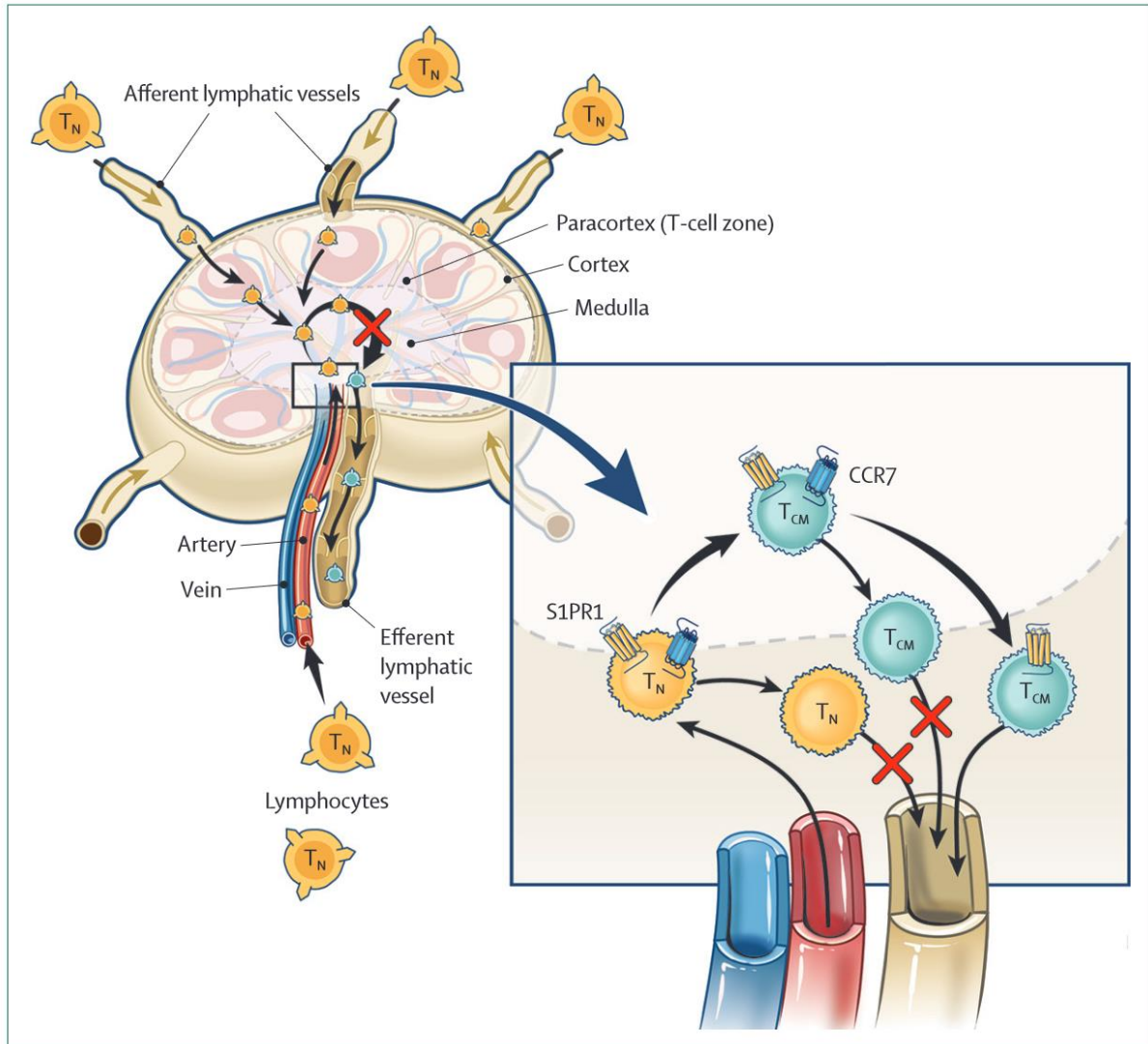


Figure 25. Récepteurs S1P et leurs principales localisations avec les modulateurs S1P et leurs cibles. S1PR = récepteur de la sphingosine 1-phosphate, CNS = système nerveux central.



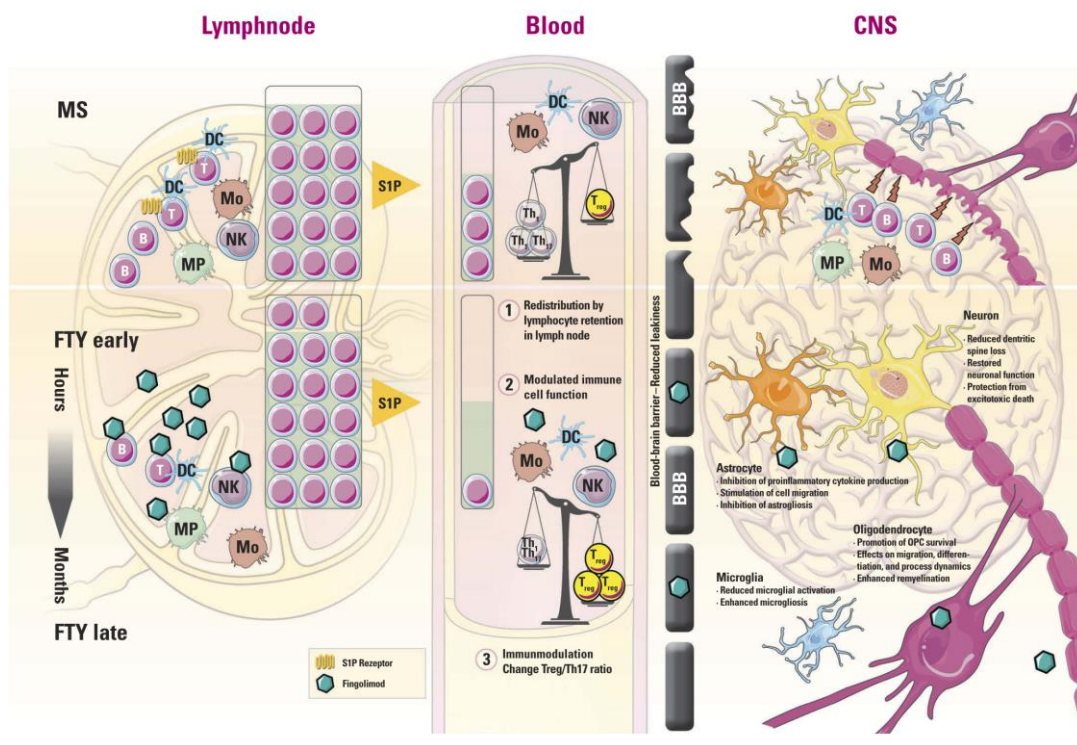
**Figure 26. Rôle des S1PR dans la sortie des lymphocytes des ganglions lymphatiques S1PR = récepteur de la sphingosine 1-phosphate. TN=Lymphocytes T naïves. MTC = Lymphocytes T mémoire. © 2021 Centre de la Clinique de Cleveland pour l'art médical et la photographie.**

#### **4.2 Modulation du récepteur S1P dans le SNC :**

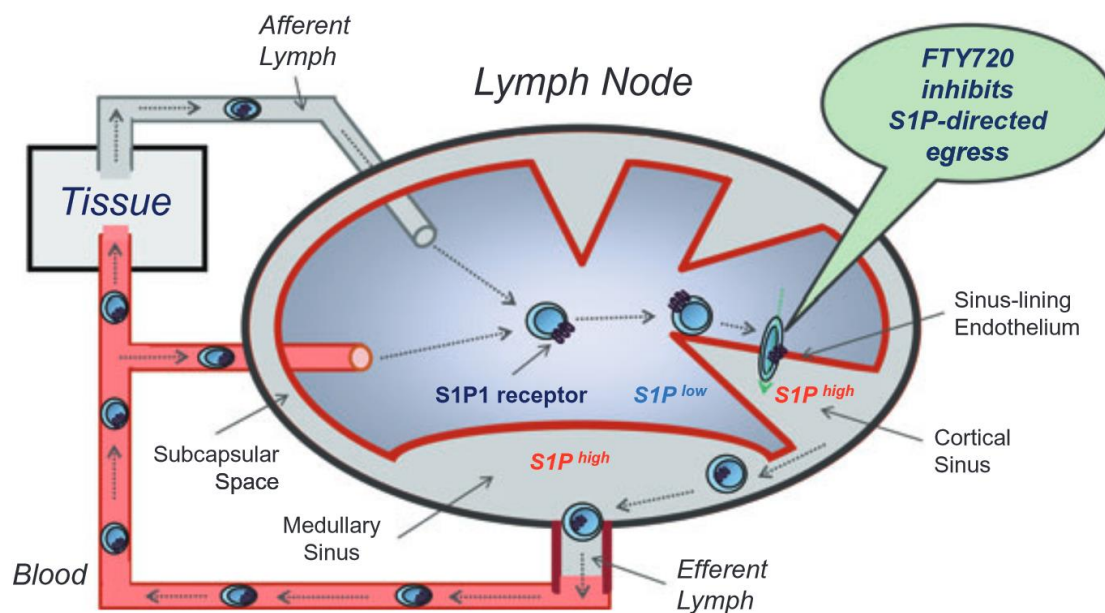
Sur la base du fait que le fingolimod agit comme agoniste non sélectif du S1PR, des impacts supplémentaires sur les processus, en particulier dans le SNC dans la pathologie de la SEP, sont pris en compte. Le fingolimod-phosphate se caractérise

par sa structure lipophile traversant facilement la barrière hémato-encéphalique. Les recherches effectuées à l'aide du modèle expérimental d'encéphalomyélite auto-immune (EAI) ont prouvé une concentration plus élevée de fingolimod dans le SNC que dans le compartiment périphérique, s'accumulant dans la substance blanche et les gaines de myéline. La signalisation du récepteur S1P joue un rôle important dans la modulation de plusieurs processus du SNC, notamment la maturation, la prolifération et la migration des cellules neuronales qui interagissent et équilibrent les lésions et la réparation cérébrales. Les oligodendrocytes sont des acteurs importants de la démyélinisation et de la remyélinisation dans la pathologie de la SEP. Il est supposé que l'interaction de S1PR1 et S1PR5 exprimées sur les oligodendrocytes et la signalisation médiée par S1P sont profondément impliquées dans l'équilibre de la dé- et de la remyélinisation, comme le montrent les études sur les animaux. Les astrocytes sont connus pour contrôler les caractéristiques inflammatoires et sont capables d'assurer la réparation axonale après un dommage. La signalisation par S1PR1 et S1PR3, qui est principalement exprimée sur les astrocytes, peut moduler et initier la réparation axonale ainsi que maintenir les effets de remyélinisation par interaction avec les oligodendrocytes, ce qui a été évalué par des études *in vitro* murines et humaines. D'autres données actuelles suggèrent des effets neuroprotecteurs du traitement par fingolimod sur le SNC de l'EAI en évitant la perte axonale, le recrutement de cellules progénitrices neuronales et la promotion des mécanismes de réparation endogènes. Bien que la plupart de ces données proviennent d'études *in vitro* ou animales, les données d'évaluations humaines présentent des résultats et des stratégies prometteurs qui surveillent les marqueurs destructeurs des lésions cérébrales et de la perte axonale, comme on le voit dans les niveaux de neurofilaments dans le LCR de patients atteints de SEP traités par fingolimod actif ou cliniquement stable (Figure 27,28). (18) (24) (25) (26) (27)





**Figure 27. Mécanisme d'action du fingolimod. SEP : Au cours de la pathologie SEP, les lymphocytes T et B auto-réactifs périphériques sont censés être activés par les cellules présentatrices d'antigène. À travers la barrière hémato-encéphalique, ils pénètrent dans le SNC. Après réactivation, les lymphocytes T et B ainsi que les monocytes et les macrophages sont connus pour être impliqués dans le processus inflammatoire conduisant à l'inflammation, à la destruction de la myéline et à la perte axonale. FTY précoce : le fingolimod intervient dans la régulation négative des récepteurs S1P sur les sous-ensembles de lymphocytes. Même en quelques heures, le fingolimod exerce son effet sur la circulation lymphocytaire en inhibant la sortie des sous-ensembles de lymphocytes vers la périphérie. Cependant, le nombre de lymphocytes est augmenté dans les ganglions lymphatiques et diminué dans le sang périphérique à un niveau inférieur à la normale (marqué par la couleur verte). FTY tardif : au-delà de l'impact connu sur la recirculation des lymphocytes, d'autres effets immunomodulateurs secondaires sur d'autres sous-ensembles, notamment les cellules dendritiques, les monocytes, les cellules NK et la polarisation des cellules T, sont discutés. Le fingolimod se caractérise par sa structure lipophile traversant facilement la barrière hémato-encéphalique. Sur la base de la distribution de S1PR sur différents sous-types de cellules du SNC, l'impact sélectionné du traitement au fingolimod sur le SNC est suggéré comme illustré. FTY, fingolimod ; MP, Macrophages ; Mo, monocytes ; DC, cellules dendritiques ; Cellules T, T ; Cellules B, B. Le droit d'auteur de cette figure appartient aux auteurs.**



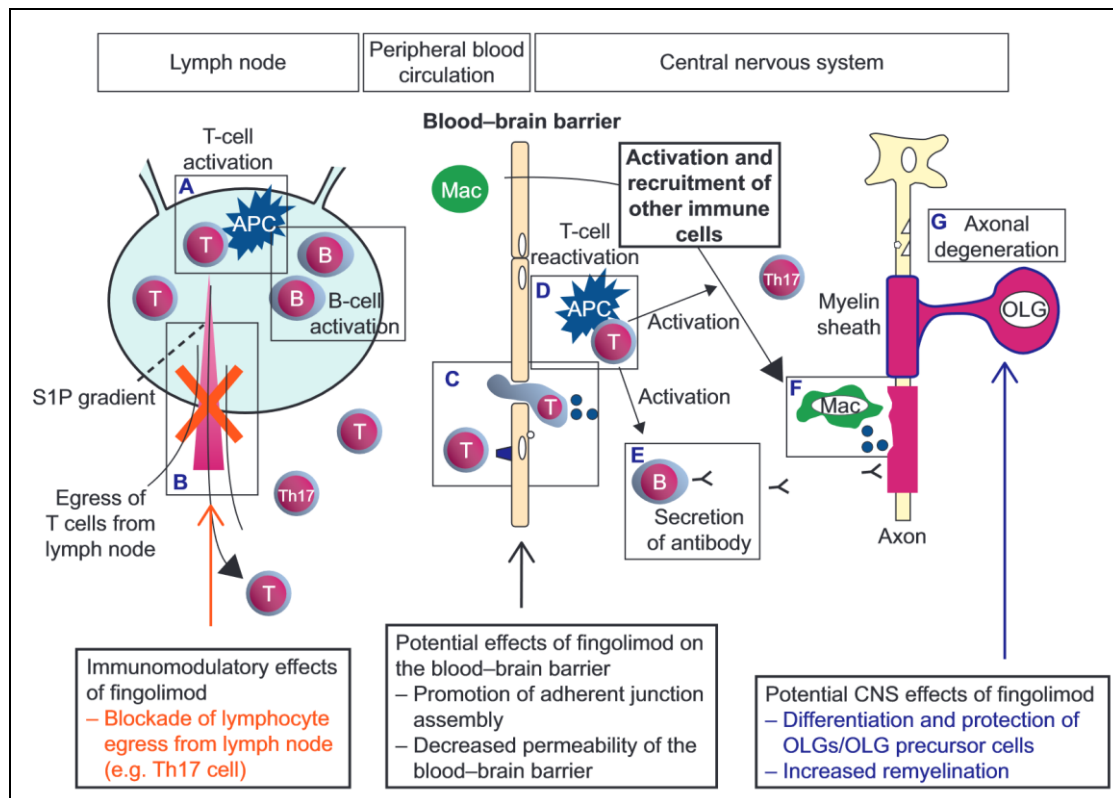
**Figure 28. FTY720 inhibe la sortie des lymphocytes des ganglions lymphatiques. Les lymphocytes T recirculent entre le sang et les ganglions lymphatiques (LN) à la recherche d'un antigène étranger, entrant dans les LN soit à partir du sang via les veinules endothéliales élevées, soit à partir des tissus via les lymphatiques afférents. Une fois dans les LN, les cellules régulent positivement la sphingosine 1-phosphate (S1P)1 sur les membranes cellulaires en raison de l'environnement S1P<sub>low</sub>. Pour sortir des LN, les cellules T transmigrent à travers l'endothélium tapissant les sinus vers le sinus cortical S1P<sub>high</sub>. Des études d'imagerie ont montré que ce processus dépend du S1P1 lymphocytaire, car seuls les lymphocytes T de type sauvage, mais non déficients en S1P1, transmigrent à travers l'endothélium. Dans les sinus corticaux, les lymphocytes T sont capturés dans une région de flux, acheminés vers les sinus médullaires et évacués vers l'espace sous-capsulaire et la lymphe efférente. Le traitement avec FTY720 provoque l'internalisation du S1P1 lymphocytaire sur les cellules T, inhibant ainsi la sortie des LN.**

#### 4.3 Effets immunologiques du fingolimod :

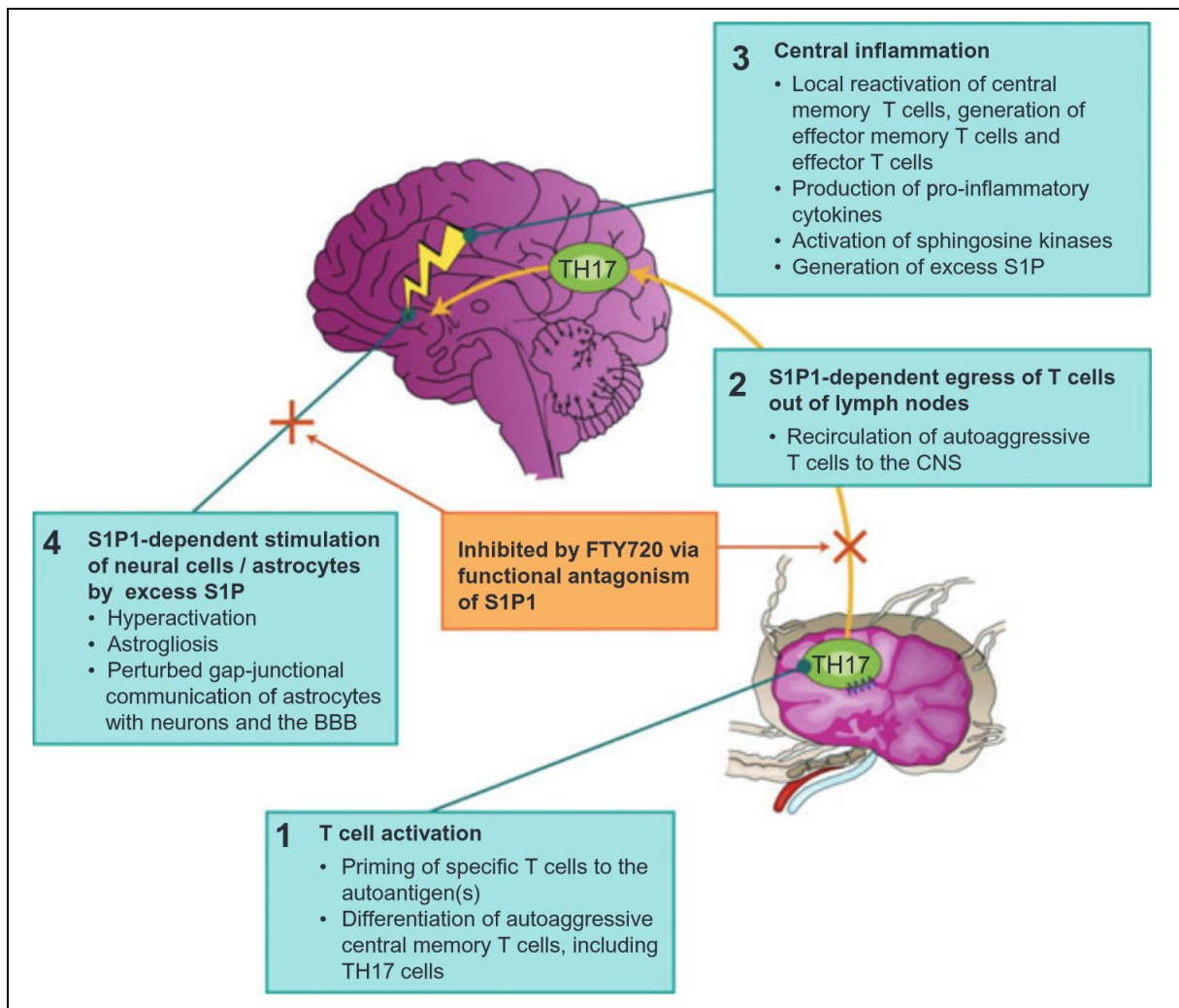
On pense que les réponses immunitaires autoréactives du SNC, médiées par les lymphocytes T et B encéphalitogènes, ainsi que les processus neurodégénératifs, jouent un rôle central dans l'initiation et la propagation de la pathologie de la SEP. L'amorçage des cellules T encéphalitogènes se produit vraisemblablement dans les



ganglions lymphatiques (GN) en dehors du SNC (figure 29). Ainsi, l'activation et la migration de ces cellules ou de leurs précurseurs des GN vers le SNC sont des étapes cruciales dans l'immunopathogenèse de la SEP. Les lymphocytes T naïfs, les lymphocytes T mémoire (LTM) et une proportion de lymphocytes B expriment les récepteurs lymphoïdes CCR7 et le ligand CD62 (CD62L, L-sélectine), qui leur permettent de circuler en continu du sang vers les GN. Pour la sortie ultérieure des GN, les lymphocytes migrent le long d'un gradient S1P (figure 29). Le fingolimod phosphorylé se lie à S1P1, S1P3 et S1P4 avec une affinité comparable à l'affinité de S1P envers tous les S1PR, à l'exception de S1P2. La liaison du fingolimod phosphorylé à S1P1 sur les lymphocytes entraîne une internalisation et une dégradation du récepteur, ainsi qu'une réduction de niveaux d'ARNm S1P1. En conséquence, S1P1 n'est plus disponible à la surface des cellules pour la signalisation et la sortie des lymphocytes médiée par S1P1 des GN vers la périphérie est bloquée (figure 29,30). (19) (28) (29) (30)



**Figure 29. Immunopathogénèse de la sclérose en plaques (SEP) et mode d'action du fingolimod oral ; Les lymphocytes T autoréactifs ou leurs progéniteurs sont activés dans les organes lymphoïdes secondaires par les cellules présentatrices d'antigènes (APC) (A). Après une activation complète, l'expression du récepteur de la sphingosine 1-phosphate est régulée positivement, les cellules sortent des ganglions lymphatiques le long d'un gradient de sphingosine 1-phosphate (B) et atteignent la barrière hémato-encéphalique via la circulation sanguine périphérique. Après adhésion et migration à travers la barrière hémato-encéphalique (C), ils sont vraisemblablement réactivés par l'APC périvasculaire (D). Après la réactivation, ils orchestrent la réponse immunitaire autoréactive dans les lésions de SEP en recrutant des macrophages, en activant les cellules microgliales et en activant les cellules B (E). Ces événements aboutissent finalement à une démyélinisation (F) et à une dégénérescence oligodendrocytes et axonale (G), caractéristiques des lésions de SEP. Les étapes critiques de la formation des lésions de SEP sont neutralisées par le fingolimod.**



**Figure 30. Mode d'action proposé du FTY720 dans la sclérose en plaques. Le modèle est basé sur des expériences utilisant des souris déficientes en récepteurs conditionnels de sphingosine 1-phosphate (S1P1) et en sphingosine kinase, ainsi que sur une analyse in vivo de FTY720 et S1P. Les données suggèrent que FTY720 s'oppose fonctionnellement aux processus immunitaires et centraux dépendants de S1P-S1P1. Cela réduit : (i) la sortie des cellules TH17 des organes lymphoïdes et leur recirculation vers le système nerveux central (SNC) ; et (ii) l'astroglie associée à la sclérose en plaques, pour restaurer la communication entre les cellules du SNC. Il reste à déterminer si la (down-)modulation de S1P3 dans les astrocytes et de S1P1 et/ou S1P5 dans les oligodendrocytes contribue davantage aux effets thérapeutiques.**

### **III. Pharmacodynamie :**

Une lymphopénie temporaire réversible, principal effet pharmacodynamique du fingolimod, a été observée de manière constante dans les études humaines. Des études menées chez des patients transplantés rénaux indiquent que l'administration initiale de fingolimod entraîne une diminution rapide du nombre de lymphocytes du sang périphérique, qui peut être mesuré pour la première fois dans les 2 premières heures et atteint un nadir 6 à 8 heures après l'administration. Ce nadir se maintient avec la poursuite de l'administration, commence à se rétablir 3 jours après l'arrêt du traitement et revient aux valeurs de base dans les 4 semaines suivantes.

Comme expliqué ci-dessous, cet effet pharmacodynamique présente une dépendance non linéaire à la dose, les doses plus élevées générant une lymphopénie plus prononcée et plus durable. Chez les patients atteints de SEP, une monothérapie par fingolimod à des doses quotidiennes de 0,5, 1,25 et 5 mg induit une réduction de 70 à 80 % des lymphocytes circulants, atteignant des valeurs moyennes de 500 à 600/mm<sup>3</sup> dans les heures suivant l'administration de la première dose, sans diminution supplémentaire tout au long de la période de traitement. De même, l'administration de fingolimod à des doses quotidiennes de 1,25 et 5 mg pendant 8 jours à des sujets sains entraîne une diminution de 80 et 88 % du nombre de lymphocytes, respectivement. Contrairement aux lymphocytes, aucun effet n'a été signalé sur le nombre de granulocytes, de monocytes, d'éosinophiles, d'érythrocytes et de plaquettes chez les patients transplantés rénaux. Certains des effets indésirables dose-dépendants du fingolimod observés dans les études cliniques résultent de la modulation des récepteurs S1P. Comme expliqué ci-dessous, l'administration initiale de fingolimod produit une diminution transitoire de la fréquence cardiaque. Le S1P1 est fortement exprimé dans les cardiomyocytes humains, et des études récentes indi-

quent que le S1P1 est le sous-type de récepteur pertinent impliqué dans la modulation de la fréquence cardiaque chez l'homme.

Cet effet semble impliquer l'activation des canaux potassiques cholinergiques dépendants de la protéine G dans les myocytes auriculaires, ce qui provoque une hyperpolarisation cellulaire. La nature transitoire de ce phénomène pourrait être liée à une régulation négative des récepteurs. Le traitement par fingolimod est également associé à des modifications de la pression artérielle. En effet, le fingolimod peut provoquer une vasoconstriction via la stimulation du S1P3 sur les cellules musculaires lisses vasculaires, ce qui induit une libération de calcium à partir des réserves intracellulaires. Au contraire, le médicament produit une activation dépendante de S1P3 de la synthèse de l'oxyde nitrique endothéliale qui conduit à une vasodilatation. Enfin, une légère augmentation de la résistance des voies aériennes a été observée chez les patients recevant du fingolimod. Des études sur des modèles animaux suggèrent que la constriction des voies aériennes périphériques dépendante des récepteurs muscariniques peut impliquer l'activation des sphingosine kinases et, éventuellement, du système S1P/S1P récepteur. (31)

#### **IV. Pharmacocinétique :**

Les profils pharmacocinétiques du fingolimod et du phosphate de fingolimod ont été largement étudiés dans des études menées chez des volontaires sains, des transplantés rénaux (indication pour laquelle le fingolimod était initialement en développement clinique, mais le développement a ensuite été interrompu) et des patients atteints de SEP. Les résultats de ces études ont démontré que le fingolimod est efficacement absorbé, avec une biodisponibilité orale de > 90 %, et que son absorption n'est pas affectée par l'apport alimentaire, il peut donc être pris sans tenir compte des repas. Le fingolimod et le phosphate de fingolimod ont une demi-vie de 6 à 9

jours, et la pharmacocinétique à l'état d'équilibre est atteinte après 1 à 2 mois de dosage quotidien. La longue demi-vie du fingolimod, ainsi que son absorption lente, signifient que le fingolimod a un profil de concentration plat au fil du temps avec un dosage quotidien unique. Le fingolimod et le phosphate de fingolimod montrent une exposition proportionnelle à la dose dans les études à dose unique et à doses multiples sur une plage de 0,125 à 5 mg ; par conséquent, il existe une relation prévisible entre la dose et l'exposition systémique. De plus, le fingolimod et le phosphate de fingolimod présentent une variabilité pharmacocinétique interindividuelle faible à modérée.(32)

Dans l'organisme, le fingolimod est métabolisé par trois voies principales. La première est la phosphorylation rapide et réversible par les sphingosines kinases (SPHK) en fingolimod-phosphate (fingolimod-P). Les phosphohydrolases lipidiques phosphate (PLP1a et PLP3) déphosphorylent le fingolimod-P en fingolimod. La sphingosine1phosphate phosphatase spécifique (S1PPS) est également impliquée dans la déphosphorylation intracellulaire du fingolimod-P à un degré moindre. La deuxième voie est l'hydroxylation/oxydation par le cytochrome P450 (CYP) 4F2 en métabolites inactifs, éliminés par le système rénal (81 %). Dans la troisième voie, des céramides non polaires inactifs sont produits par la (dihydro)céramide synthase et la céramidase pour la réaction inverse. En général, les composants apparentés au fingolimod détectés dans le sang sont le fingolimod (23,3 %) et le fingolimod-P (10,3 %), suivis des métabolites inactifs acide butanoïque (8,3 %), des métabolites céramides M29 (8,9 %) et M30 (7,3 %). Dans l'urine, l'acide butanoïque est le principal métabolite récupéré (36 %) de la dose totale administrée (David et al., 2012). Le médicament parent fingolimod se distribue fortement dans les globules rouges (86 %), tandis que sous sa forme phosphorylée, le fingolimod-P a une absorption plus faible dans les globules rouges (17 %). La distribution du fingolimod dans les tissus corporels est généralisée,

avec un volume de distribution d'environ  $1\,200 \pm 260$  L. Le fingolimod a une liaison aux protéines plasmatiques  $> 99,7\%$  (principalement l'albumine) (David et al., 2012). Bien qu'aucun rapport ne montre que le fingolimod se lie à l'ApoM/HDL, la liaison S1P ApoM/HDL semble essentielle pour exercer ses effets physiologiques (Christoffersen et Nielsen, 2013). Une clairance sanguine lente entraîne une demi-vie terminale moyenne de 6 à 9 jours après une administration répétée. Un à deux mois après la prise quotidienne du médicament, l'accumulation sanguine à l'état d'équilibre sera près de 10 fois supérieure aux concentrations atteintes après la dose initiale (David et al., 2012). Ayant le même profil d'élimination, les niveaux de fingolimod et de fingolimod-P restent presque égaux dans le sang (Volpi et al., 2019).(33)

Le fingolimod est en grande partie éliminé par métabolisme par le cytochrome P450 (CYP) 4F2. Étant donné que peu de médicaments sont métabolisés par le CYP4F2, le fingolimod devrait avoir un potentiel relativement faible d'interactions médicamenteuses. Ceci est confirmé par des données issues d'études in vitro indiquant que le fingolimod et le phosphate de fingolimod ont peu ou pas de capacité à inhiber et pas de capacité à induire d'autres enzymes CYP métabolisant les médicaments majeurs à des concentrations sanguines à l'état d'équilibre thérapeutiquement pertinentes. Les évaluations pharmacocinétiques de population indiquent que les inhibiteurs et les inducteurs du CYP3A n'ont aucun effet ou seulement un effet faible sur la pharmacocinétique du fingolimod et du phosphate de fingolimod. Cependant, les concentrations sanguines de fingolimod et de phosphate de fingolimod augmentent modérément lorsque le fingolimod est administré en concomitance avec le kétoconazole, un inhibiteur du CYP4F2. La pharmacocinétique du fingolimod n'est pas affectée par une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique légère à modérée. Cependant, l'exposition au fingolimod est augmentée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Aucun effet cliniquement pertinent de l'âge, du

sexe ou de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique du fingolimod n'a été observé. Le fingolimod est donc un nouveau traitement prometteur pour les patients éligibles atteints de SEP, avec un profil pharmacocinétique prévisible qui permet une administration orale efficace une fois par jour.(32)

## **V. Efficacité clinique :**

Trois grands essais cliniques de phase 3 ont prouvé la supériorité du fingolimod par rapport au placebo, respectivement au fingolimod par rapport à l'interféron bêta-1a en ce qui concerne l'activité clinique et l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Ces effets sur les paramètres cliniques et IRM ont été observés peu après le début du traitement par le fingolimod. Comparativement au placebo (essais FREEDOMS I et II) et à l'interféron bêta 1a (essai TRANSFORMS), les groupes de dosage de 0,5 et 1,2 mg ont présenté un taux annualisé de poussée significativement plus faible et beaucoup moins de lésions pondérées en T2 ou rehaussées par le gadolinium sur les images pondérées en T1. Cependant, le critère d'évaluation secondaire de la progression confirmée du handicap documenté par un changement confirmé de l'EDSS (Expanded Disability Status Scale) n'a été atteint que dans l'essai FREEDOMS I, mais pas dans l'essai TRANSFORMS ou FREEDOMS II. Une évaluation supplémentaire des données FREEDOMS et FREEDOMS II concernant l'absence de preuve d'activité de la maladie (NEDA) a montré que 31,0 % des patients traités par fingolimod ont atteint le statut NEDA-3 (rechutes, activité IRM, progression du handicap) contre 9,9 % des patients sous placebo. En utilisant NEDA-4 (critère supplémentaire de perte de volume cérébral de 0,4 %), 19,7 % des patients sous fingolimod ont atteint NEDA-4, contre 5,3 % sous placebo. (5) (34) (35) (36) (37)

La perte de volume cérébral survient au cours de l'évolution de la SEP et est intimement liée au handicap. À l'heure actuelle, l'évaluation du volume cérébral est à la



base de mesures complexes qui ne constituent pas encore un outil standardisé dans la pratique clinique. Dans les essais cliniques, les patients traités par le fingolimod présentaient une perte de volume cérébral significativement plus faible par rapport au groupe témoin, ce qui était associé à une activité et une gravité moindre de la maladie sous traitement. D'autres études d'imagerie ont également montré une diminution de la conversion des lésions cérébrales aiguës en lésions T1 hypointenses destructrices chroniques. (5)

Les études d'extension évaluant les effets à long terme des patients inscrits aux essais cliniques pivots ont présenté une efficacité soutenue jusqu'à plus de 7 ans de suivi. Au cours du suivi à long terme, des données robustes ont été obtenues sur la réduction du taux de rechute, la stabilité de l'activité IRM et la perte de volume cérébral. Les données d'une période de 3 ans de PANGEA ont confirmé un EDSS stable chez 90 % des patients. Comparé aux TIM injectables et perfusables, le risque de non-observance ou d'arrêt du traitement était significativement plus faible. Le taux de poursuite observé chez les patients traités par le fingolimod est d'environ 75 %. (38) (39) (5)

Le tableau 9 résume les différentes études réalisées pour démontrer l'efficacité du fingolimod.

**Tableau 9 : Les différentes études évaluant l'efficacité du fingolimod : (40) (34) (36) (35) (41) (42) (43) (44) (45) (46) (47) (48) (49) (50) (51) (52) (53) (54) (55) (56) (57) (58) (59) (60) (61) (62) (63) (64) (65) (66) (67) (68) (69) (70)**

Nom de l'étude	Type de l'étude	Population	Critère d'évaluation principal	Critères d'évaluation secondaires
Kappos et al. 11 pays 2006.	Étude de base randomisée en double aveugle de 6 mois (mois 0 à 6) et étude d'extension de 6 mois.	281 patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente et secondairement progressive.	- Le nombre total médian de lésions rehaussées par le gadolinium à l'IRM était inférieur avec 1,25 mg de fingolimod (1 lésion) et 5,0 mg de fingolimod (3 lésions) qu'avec le placebo (5 lésions).	- Le taux annualisé de poussées était de 0,77 dans le groupe placebo contre 0,35 dans le groupe ayant reçu 1,25 mg de fingolimod et 0,36 dans le groupe ayant reçu 5,0 mg de fingolimod. - Pour les 227 patients ayant terminé l'étude d'extension, le nombre de lésions rehaussées par le gadolinium et les taux de poussées sont restés faibles dans les groupes ayant reçu du fingolimod en continu, et les deux mesures ont diminué chez les patients qui sont passés du placebo au fingolimod.
Kappos et al. (FREEDOMS I) 22 pays 2010.	Essai clinique de phase 3 randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo.	1272 Patients atteints de sclérose en plaques rémittente (SEP-RR).	Diminution du TAP : 0,18 avec 0,5 mg de fingolimod, 0,16 avec 1,25 mg de fingolimod et 0,40 avec placebo.	- Réduction du risque de progression du handicap sur une période de 24 mois aux doses de 0,5 mg et 1,25 mg. - La probabilité cumulée de progression du handicap (confirmée à 3 mois) était de 17,7 % avec 0,5 mg de fingolimod, de 16,6 % avec 1,25 mg de fingolimod et de 24,1 % avec le placebo. - Les deux doses de fingolimod étaient supérieures au placebo en ce qui concerne les mesures liées à l'IRM (nombre de lésions nouvelles ou agrandies sur les images pondérées en T2, lésions rehaussées de gadolinium et perte de volume cérébral).
Calabresi et al. (FREEDOMS II) 8 pays 2014.	Essai clinique de phase 3 randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo.	1083 patients atteints de SEP-RR.	Diminution du TAP de 48% : 0,21 avec 0,5 mg de fingolimod et 0,40 avec placebo.	- La PCVC moyenne était de -0,86 pour fingolimod 0,5 mg versus -1,28 pour le placebo. - Aucune différence statistiquement significative entre les groupes dans la progression confirmée du handicap.

## La place du Fingolimod dans le traitement de la sclérose en plaques rémittente

<p>Cohen et al. (TRANSFORMS)</p> <p>18 pays 2010.</p>	<p>Randomisé, en double aveugle, à double mannequin, à contrôle actif Phase 3.</p>	<p>1027 patients atteints de SEP-RR.</p>	<p>- Avantages persistants en TAP : 0,5 mg de fingolimod : 0,12 aux mois 0 à 12 contre 0,11 aux mois 13 à 24 ; 1,25 mg de fingolimod : 0,15 vs 0,11. - Chez les patients ayant initialement reçu de l'interféron bêta-1a, le TAP était plus faible après le passage au fingolimod par rapport aux 12 mois précédents : interféron bêta-1a à 0,5 mg de fingolimod 0,31 aux mois 0 à 12 vs 0,22 aux mois 13 à 24 ; interféron bêta-1a à 1,25 mg de fingolimod 0,29 vs 0,18. - Sur 24 mois, dans les groupes fingolimod continu par rapport au groupe passé de l'interféron bêta-1a au fingolimod, nous avons enregistré des TAP plus faibles : 0,18 pour 0,5 mg ; 0,20 pour 1,25 mg ; 0,33 pour le groupe de commutation.</p>	<p>- Après le passage au fingolimod, le nombre de lésions T2 nouvelles ou nouvellement élargies et de lésions T1 rehaussées par le gadolinium (Gd) a été significativement réduit par rapport aux 12 mois précédents de traitement par interféron bêta-1a. - Sur 24 mois, dans les groupes fingolimod continus par rapport au groupe passé de l'interféron bêta-1a au fingolimod, nous avons enregistré moins de patients présentant des lésions T1 rehaussant le Gd. - Il n'y avait aucun bénéfice sur la progression de l'invalidité.</p>
<p>Lublin et al. (INFORMS)</p> <p>18 pays 2016.</p>	<p>Essai clinique de phase 3 randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo.</p>	<p>970 patients atteints de sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP).</p>	<p>- Le PIC-3M s'est produit chez 77,2 % contre 80,3 % des patients fingolimod versus placebo. - Ni le critère composite principal (réduction du risque [RR]), ni les critères d'évaluation EDSS n'ont été atteints.</p>	<p>- Le PCVC n'était pas différent entre les groupes fingolimod et placebo. - Il y avait moins de lésions Gd+ et de nouvelles lésions T2 dans le bras fingolimod, même si l'activité globale des lésions en IRM était faible.</p>
<p>Hunter et al. (PREFERMS)</p> <p>2020.</p>	<p>Étude randomisée, ouverte, contrôlée par actif, en groupes parallèles, multicentrique, de 48</p>	<p>875 patients atteints de SEP-RR.</p>	<p>- Les résultats dans le groupe fingolimod à la fin de l'étude (FE) (volume cérébral, modifications du nombre de lésions Gd+, TAP, score SDMT oral et score MSQ) étaient similaires à ceux observés à la fin du traitement randomisé (FTR), mais dans le groupe iDMT, ces résultats étaient plus favorables à la FE qu'à la FTR et étaient similaires aux taux observés dans le</p>	

	semaines.		<p>groupe fingolimod.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Parmi les patients qui sont passés du TIM (inj) au fingolimod, il y a eu des améliorations longitudinales du TAP (FTR, 0,3 ; FE, 0,2) et de la satisfaction du traitement (proportion de patients avec MSQ &gt; 5 ; FTR, 67,4 % ; FE, 90,4 %) après le traitement par fingolimod et des modifications du volume cérébral et du nombre de lésions Gd+.</li> <li>- Dans tous les groupes de patients stratifiés selon les antécédents de traitement TIM (inj), les différences de résultats se sont réduites ou ont disparu après le traitement par fingolimod.</li> </ul>
Saida et al. Japon 2012.	Essai clinique de phase 2 randomisé, en double aveugle, en groupes parallèles.	171 patients japonais atteints de SEP-RR.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Des proportions plus élevées de patients ne présentaient pas de lésions rehaussées par le Gd aux mois 3 et 6 avec le fingolimod (0,5 mg : 70 %, 1,25 mg : 86 %) qu'avec le placebo (40 %).</li> <li>- Le pourcentage de patients sans poussées sur six mois était plus élevé avec le fingolimod (78,9 % et 83,3 %) qu'avec le placebo (64,9 %) ; les rapports de cotes (odd ratios) étaient en faveur des deux doses de fingolimod par rapport au placebo, mais n'étaient pas statistiquement significatifs.</li> <li>- Le TAP sur six mois a été significativement réduit par le fingolimod 0,5 mg et 1,25 mg par rapport au placebo, représentant des réductions relatives de 49 % et 58 %, respectivement.</li> <li>- Par rapport au placebo, le risque de poussée sur six mois a été réduit de 45 % et 53 % avec le fingolimod 0,5 mg et 1,25 mg, respectivement</li> <li>- Les changements par rapport à la valeur initiale du score EDSS moyen à six mois n'étaient significatifs pour aucune des doses de fingolimod par rapport au placebo.</li> </ul>
Fox et al. (EPOC) États-Unis / Canada 2014.	Essai multicentrique, randomisé, ouvert de 6 mois avec une prolongation facultative de 3 mois.	1053 patients atteints de SEP.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La satisfaction du traitement s'est améliorée de manière significative chez les patients qui sont passés au fingolimod par rapport à ceux qui ont continué le TIM (inj).</li> <li>- Les patients ont signalé des améliorations significatives de la qualité de vie liée à la santé, une réduction de la dépression et une réduction de la gravité de la fatigue après le passage au fingolimod.</li> <li>- Aucune différence entre les groupes de traitement n'a été détectée sur l'échelle des indices rapportés par les patients pour les activités liées à la SEP.</li> </ul>
Comi et al. (GOLDEN)	Étude pilote multicentrique, ou-	157 patients atteints de	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Au mois (M) 18, les deux groupes de traitement ont montré des améliorations de tous les paramètres cognitifs.</li> </ul>

## La place du Fingolimod dans le traitement de la sclérose en plaques rémittente

Italie / Allemagne 2017.	verte, en aveugle, randomisée, en groupes parallèles de 18 mois.	SEP-RR.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- À M18, le taux de poussées, le nombre total et le volume des lésions T2/T1 rehaussées par le gadolinium étaient plus élevés avec l'IFN <math>\beta</math>-1b, ainsi que le pourcentage de modification du volume cérébral au cours de l'étude.</li> <li>- Les deux traitements ont montré des améliorations des paramètres cognitifs.</li> <li>- Le Fingolimod a démontré des effets significativement meilleurs sur les paramètres de l'IRM et le taux de poussées.</li> </ul>
Ticha et al. (GOLEMS)  République tchèque 2016.	Étude nationale, multicentrique, non interventionnelle, à un seul bras.	240 patients atteints de SEP.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La proportion de patients sans poussées est passée de 47 patients l'année précédant le début du traitement par le fingolimod à 152 patients après 1 an de traitement par le fingolimod.</li> <li>- Parmi les 85 patients ayant connu au moins une poussée après 1 an de traitement par fingolimod, 53 ont rapporté une seule poussée, tandis que 25 et 7 patients ont eu <math>\geq 2</math> poussées, respectivement.</li> <li>- Aucun changement significatif n'a été observé dans les scores EDSS au cours de la période de traitement de 12 mois par rapport à la valeur initiale.</li> <li>- Le nombre absolu de poussées au cours des 2 années précédant le début du traitement par fingolimod et les scores EDSS de base ont été identifiés comme des prédicteurs indépendants significatifs de « l'absence de poussée » au cours de la période de traitement de 12 mois par fingolimod.</li> </ul>
De Barros et al.  Portugal 2018.	Etude rétrospective monocentrique.	63 patients atteints de SEP-RR (44) et de SEP-SP (19).	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le TAP a diminué de 75,3% pour la population totale à la fin de la première année de traitement.</li> <li>- La proportion de patients sans poussées s'est améliorée de manière significative.</li> <li>- Tous les patients précédemment traités par natalizumab ont changé de traitement en raison de problèmes de sécurité, bien que le TAP soit resté faible après le début du traitement.</li> <li>- Seuls 3 patients (4,8 %) ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables du médicament, et 2 (3,2 %) en raison d'un manque d'efficacité.</li> </ul>
Correia et al.  Portugal 2016.	Etude rétrospective.	104 patients atteints de SEP-RR.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les patients ayant échoué au traitement de fond de première intention (n = 56) ont présenté une diminution du TAP de 68,53 %</li> <li>- 66,07% d'entre eux n'ont pas eu de poussées.</li> <li>- L'EDSS a diminué de manière significative et 91,07 % n'ont montré aucune progression du handicap.</li> <li>- Chez les patients précédemment traités par natalizumab en deuxième intention, principalement en raison de problèmes de sécurité (n = 41), bien que les différences ne soient pas statistiquement significatives, le TAP et l'EDSS ont augmenté chez 41,46 % et 19,51 % des patients, respectivement.</li> <li>- Chez les patients naïfs de traitement (n = 7), le TAP a diminué de 94,90 % et il n'y a eu aucune progression du handicap.</li> </ul>
Martinez et al.	Analyse post-hoc.	181 patients	- Les patients hispaniques traités par fingolimod pendant une

## La place du Fingolimod dans le traitement de la sclérose en plaques rémittente

Espagne 2014.		hispaniques atteints de SEP-RR.	période allant jusqu'à 2 ans présentaient des TAP inférieurs (TAP : 0,22) à ceux recevant le placebo (TAP : 0,46) ou l'IFNβ-1a IM (TAP : 0,34) avec des réductions relatives de 52 % et 35 %, respectivement.
Fawad et al. États-Unis 2017.	Étude observationnelle rétrospective non randomisée à deux bras, monocentrique.	53 patients atteints de SEP-RR.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sur deux ans, la fraction de matière grise corticale est restée stable dans le groupe fingolimod, mais a diminué dans le groupe non traité.</li> <li>- La modification de la fraction parenchymateuse cérébrale ne différait pas entre les groupes.</li> <li>- Le volume des lésions T2 a augmenté sur deux ans dans le groupe non traité mais pas dans le groupe fingolimod.</li> </ul>
Algahtani et al. Arabie Saoudite 2020.	Étude observationnelle rétrospective multicentrique.	100 patients atteints de SEP-RR.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le taux de poussées annualisé moyen ± écart-type a été significativement réduit, passant de <math>1,24 \pm 1,39</math> au départ à <math>0,43 \pm 1,15</math> au dernier suivi.</li> <li>- Le score EDSS moyen ± SD de base était de <math>2,95 \pm 2,58</math>, le score EDSS moyen ± SD au dernier suivi était de <math>2,95 \pm 2,65</math>.</li> <li>- L'activité radiologique a été significativement améliorée lors des études de suivi IRM par rapport à la ligne de base.</li> </ul>
Ceccarelli et al. Émirats arabes unis 2019.	Étude observationnelle, rétrospective, à un seul bras et monocentrique.	30 patients atteints de SEP.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 70 % des patients atteints de SEP ayant débuté Fingolimod étaient naïfs.</li> <li>- Le TAP de base était de [1,2] et 23,3 % des patients atteints de SEP présentaient des lésions rehaussées par le gadolinium à l'IRM de base.</li> <li>- Le TAP a été réduit de 72 % et les poussées et l'activité IRM n'ont été retrouvées que chez respectivement 24 % et 38 % des patients atteints de SEP.</li> </ul>
De Roquemau- rel et al. France 2019.	Étude pilote rétrospective multicentrique.	52 patients des Antilles françaises atteints de SEP-RR.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le TAP a chuté de 81 %</li> <li>- 72,5 % des patients sont restés sans progression du handicap au cours des 24 mois sous Fingolimod.</li> <li>- La SEP est restée contrôlée (selon les critères NEDA 3) pour 41 % des patients encore sous traitement à 24 mois.</li> </ul>
Sánchez-Seco et al. Espagne 2017.	Étude rétrospective, observationnelle et monocentrique.	167 patients atteints de SEP.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le TAP a diminué pour la population totale au mois 12 (62 %) et au mois 24 (84 %) (<math>P &lt; 0,0001</math>, dans les deux cas) ; pour les patients naïfs (<math>P &lt; 0,05</math>) et les patients ayant déjà utilisé un immunomodulateur (<math>P &lt; 0,0001</math>) ; pour les patients ayant déjà utilisé du natalizumab, le TAP est resté faible après le début du traitement (0,23).</li> <li>- Après 24 mois, la proportion de patients sans poussées était de 70 % ou plus et celle de patients sans progression de l'invalidité était de 80 % ou plus.</li> <li>- Aucune différence significative n'a été observée lorsque les résultats ont été comparés selon le traitement antérieur, le sexe ou l'âge.</li> <li>- 4,8% ont arrêté le traitement par manque d'efficacité.</li> </ul>
Yavari et al. Iran 2020.	Cet essai clinique est une étude avant-après.	50 patients atteints de SEP-RR.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le nombre de lésions T2 rehaussées et élargies par Gd sur 12 mois a diminué de manière significative.</li> <li>- La proportion de patients sans poussées était plus élevée qu'au début de l'administration du fingolimod.</li> </ul>

## La place du Fingolimod dans le traitement de la sclérose en plaques rémittente

			– Il n'y a eu aucune modification significative de l'EDSS.
Izquierdo et al. 2013.	Étude de phase 2, randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle, d'une durée de six mois.	281 patients atteints de SEP-RR.	– Le traitement par Fingolimod était associé à un faible taux de poussées annualisé (0,2 poussée/an), une faible activité IRM et un taux modeste de progression du handicap chez les personnes traitées pendant cinq ans.
Zecca et al. Suisse 2018.	Étude observationnelle, multicentrique et transversale avec collecte de données secondaires rétrospectives.	274 patients atteints de SEP-RR.	– 77,7% des patients sont restés indemnes de poussées et 90,3% n'ont pas connu de progression du handicap. – La proportion de patients indemnes de toute activité clinique de la maladie, c'est-à-dire sans poussées ni progression du handicap, était de 72,1 %. – Au total, 28,5 % des patients n'avaient jamais reçu de traitement contre la SEP-RR avant le traitement par le fingolimod. – Des taux élevés de rétention du traitement à long terme allant de 95,7% à 24 mois à 87,8% à 36 mois ont été observés.
Weinstock-Guttman et al. (MS-MRIUS) États-Unis 2017.	Grande étude de cohorte longitudinale observationnelle, multicentrique et rétrospective.	590 patients atteints de SEP-RR.	– 58,7 % des patients ont atteint le statut NEDA-3 (pas de poussées, 85,2 % ; pas de lésions nouvelles/agrandies rehaussant le T2/le gadolinium, 76,3 % ; pas de progression du handicap, 87,9 %) – 37,2 % ont obtenu le statut NEDA-4 (aucune poussée, 86,5 % ; aucune lésion nouvelle/agrandie T2/rehaussée de gadolinium, 78,8 % ; aucune progression du handicap, 91,1 % ; perte de volume cérébral B 0,4, 58,2 %).
Cree et al. États-Unis 2018.	Étude multicentrique randomisée, ouverte, contrôlée activement, en groupes parallèles.	1206 patients atteints de SEP-RR.	– Le taux de rétention des patients était significativement plus élevé avec le fingolimod qu'avec les TIM (inj) [352 (81,3 %) versus 125 (29,2 %). – Le changement de traitement le plus courant a été le TIM (inj) au fingolimod pour des raisons liées à l'injection. – La satisfaction des patients était plus grande et l'atrophie cérébrale moindre avec le fingolimod qu'avec les TIM (inj), sans différence sur la fonction cognitive.
Wu et al. 2021.	Une revue systématique et une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés.	7184 patients atteints de SEP-RR.	– Le Fingolimod 0,5 mg/j était supérieur au groupe témoin dans les huit critères d'efficacité, y compris le taux de poussées annualisé, mais a montré de manière surprenante un risque plus élevé de carcinome basocellulaire. – Bien que 1,25 mg/j soit plus de deux fois la dose de 0,5 mg/j, l'ampleur de l'effet était presque similaire entre eux. – La dose de 5 mg/j a obtenu une efficacité insatisfaisante tout en montrant un risque d'événements indésirables plus élevé que les trois autres doses. – Le Fingolimod 0,25 mg/j a non seulement montré une meilleure performance pour retarder l'évolution de la maladie grâce à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), mais a également permis d'obtenir un certain degré de satisfaction des patients face au traitement.
Lorscheider et	Étude observa-	547 patients	– Les patients passant au natalizumab présentaient un risque

## La place du Fingolimod dans le traitement de la sclérose en plaques rémittente

al. Suisse 2018.	tionnelle.	atteints de SEP-RR.	de poussées plus faible et étaient plus susceptibles de constater une amélioration de l'EDSS par rapport au fingolimod. - Nous n'avons trouvé aucune différence dans la proportion de patients sans progression de l'EDSS.
Vollmer et al. États-Unis 2019.	Étude observationnelle rétrospective.	1272 patients atteints de SEP.	- L'arrêt du traitement a été plus fréquent avec le fumarate de diméthyle (DMF) (58,3 %) par rapport au fingolimod (FTY) (45,2 %) sur 36 mois, en grande partie en raison d'une intolérance. - Il n'y avait aucune différence dans les poussées cliniques, les lésions rehaussées par le gadolinium (GdE) ou les nouvelles lésions hyperintenses T2. - Dans les 12 mois suivant l'arrêt du DMF/FTY, les personnes ayant opté pour un traitement hautement efficace (THE) par rapport à d'autres TIM (injectables/oraux) ont eu moins de poussées (DMF/HET, 5,9 % versus DMF/Autre, 14,2 %, FTY/HET, 11,6 % versus FTY/Autre, 18,0 %) et moins de lésions GdE post-FTY (DMF/HET, 10,3 % versus DMF/Autre, 14,3 %, FTY/HET, 11,9 % versus FTY/Autre, 21,5 %).
Ontaneda et al. États-Unis 2018.	Analyse rétrospective des réclamations.	3906 patients atteints de SEP.	- Les cohortes appariées DMF-FTY présentaient un TAP post-index et un risque de poussées comparables. - Le TAP post-index était significativement inférieur avec le DMF par rapport au tériflunomide (TERI). - Le risque de poussées était également significativement plus faible lors du passage au DMF qu'au TERI.
Barbin et al. France 2016.	Etude rétrospective.	629 patients atteints de SEP-RR.	- La proportion de patients ayant présenté au moins une poussée au cours de la première et de la deuxième année de traitement, ajustée en fonction des facteurs de confusion, était plus faible chez les patients traités par natalizumab que dans le groupe fingolimod (21,1 % contre 30,4 % à la première année ; et 30,9 % contre 41,7 % à la deuxième année) et conforte la tendance observée en analyse non ajustée (21,2% vs 27,1% à 1 an). - De telles associations statistiquement significatives ont également été observées pour les lésions rehaussées par le gadolinium (Gd) et les nouvelles lésions T2 à 1 an (lésions rehaussées par le Gd : 9,3 % contre 29,8 % ; nouvelles lésions T2 : 10,6 % contre 29,6 %) et à 2 ans. (Lésions rehaussant le Gd : 9,1 % contre 22,1 % ; nouvelles lésions T2 : 16,9 % contre 34,1 %) après le début du traitement.
Preziosa et al. Italie 2019.	Étude monocentrique, prospective, longitudinale, ouverte et non randomisée.	70 patients atteints de SEP-RR.	- À M24 par rapport à l'inclusion, les deux médicaments ont réduit le taux de poussées, stabilisé le handicap et amélioré la fonction cognitive (fingolimod : valeur p = 0,03 ; natalizumab : valeur p = 0,01), sans différences entre les groupes. - Le groupe natalizumab présentait une proportion plus élevée d'absence d'activité IRM (67 % contre 36 %) et aucun signe d'activité de la maladie-3 (NEDA-3) (57 % contre 28 %). - À M24 vs M6, cerveau (- 0,35 % [fingolimod] ; - 0,42 % [natalizumab]), substance grise (GM) (- 0,62 % [fingolimod] ;



			<ul style="list-style-type: none"> <li>- 0,64 % [natalizumab]), et substance blanche (- 0,98 % [fingolimod] ; - 0,99 % [natalizumab]) a progressé à des taux plus élevés que chez les témoins sains, mais de manière similaire entre les groupes de traitement, alors que seul le groupe natalizumab a présenté une atrophie corticale profonde (- 0,79 %, valeur p = 0,02) (valeur p vs fingolimod non significatif).</li> <li>- Dans les deux groupes, la progression de l'atrophie était corrélée à l'accumulation de lésions (r de - 0,49 à - 0,36, valeurs de p de 0,013 à 0,05), alors qu'aucune corrélation n'était trouvée entre les modifications cliniques et IRM.</li> </ul>
Tong et al. 2021.	Revue systématique et méta-analyse en réseau.	10554 patients atteints de SEP.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fingolimod, Laquinimod, Siponimod, Ozanimod, Amiselimod et Ponesimod étaient supérieurs au placebo en termes de réduction du taux annualisé de poussées des patients atteints de SEP.</li> <li>- Concernant l'efficacité, les meilleurs et les pires traitements étaient respectivement l'Amiselimod (0,4 mg ; SUCRA 8,1 %) et le placebo (SUCRA 90,5 %).</li> <li>- En ce qui concerne l'acceptabilité, les meilleures et les pires interventions étaient respectivement Ozanimod (1 mg ; SUCRA 20,4 %) et Ponesimod (40 mg ; SUCRA 96,0 %).</li> </ul>
Iaffaldano et al. Italie 2015.	Étude de cohorte multicentrique, observationnelle et acquise prospectivement.	613 patients atteints de SEP-RR.	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Le passage du natalizumab au fingolimod a été associé à une réduction de 64 % du risque ajusté de poussée par rapport au passage à l'interféron bêta/acétate de glatiramère.</li> <li>- Deuxièmement, les patients qui sont passés au fingolimod ou à l'interféron bêta/acétate de glatiramère ont fait l'objet d'un score de propension apparié sur une base de 1 pour 1 à la date de changement.</li> <li>- Dans l'échantillon apparié au score de propension, un modèle de Poisson a montré une incidence de poussées significativement plus faible chez les patients traités par fingolimod par rapport à ceux traités par interféron bêta/acétate de glatiramère au cours d'un suivi de 12 mois.</li> <li>- La probabilité cumulée d'une première poussée après le changement de traitement était significativement plus faible chez les patients recevant du fingolimod que chez ceux recevant de l'interféron bêta/acétate de glatiramère.</li> <li>- Le délai jusqu'à la progression confirmée de l'invalidité à 3 mois n'était pas significativement différent entre les deux groupes.</li> </ul>
Prosperini et al. Italie 2018.	Etude post-marketing indépendante, multicentrique.	550 patients atteints de SEP-RR.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Après un suivi médian en cours d'étude de 18 mois, les proportions de patients atteints de NEDA-3 étaient similaires (FNG 73 %, DMF 70 % ; risque relatif [HR] 0,74, p = 0,078).</li> <li>- Les analyses de sous-groupes ont montré une efficacité comparable des 2 médicaments dans les marines (n = 170, HR 1,15, p = 0,689), alors que le FNG était supérieur au DMF dans l'obtention du statut NEDA-3 chez les switchers (n = 380, HR 0,57, p = 0,007).</li> </ul>

<p>Alping et al. Suède 2016.</p>	<p>Etude rétrospective.</p>	<p>256 patients atteints de SEP-RR.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dans un délai d'un an et demi après l'arrêt du natalizumab, 1,8 % (rituximab) et 17,6 % (fingolimod) des patients ont présenté une poussée clinique (rapport de risque pour le rituximab : 0,10).</li> <li>- Le risque relatif (en faveur du rituximab) pour les événements indésirables (5,3% vs 21,1%) et l'arrêt du traitement (1,8% vs 28,2%) étaient respectivement de 0,25 et 0,07.</li> <li>- Par ailleurs, des lésions de contraste ont été retrouvées dans 1,4 % (rituximab) versus 24,2 % (fingolimod) des examens d'imagerie par résonance magnétique.</li> <li>- Des différences subsistaient après ajustement pour tenir compte d'éventuels facteurs de confusion (âge, sexe, statut de handicap, durée de traitement par natalizumab, durée de sevrage, durée de suivi et centre d'étude).</li> </ul>
<p>Kalincik et al. 30 pays 2017.</p>	<p>Étude de cohorte MSBase.</p>	<p>4332 patients atteints de SEP-RR.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Comparé à l'interféron, l'alemtuzumab a été associé à un taux de poussées annualisé plus faible (0,19 contre 0,53) et à des résultats d'invalidité similaires dans la cohorte globale, ainsi qu'à un risque plus faible d'accumulation d'incapacité (rapport de risque = 0,64, P = 0,018) et un taux plus élevé d'amélioration du handicap chez les patients ayant déjà eu une maladie hautement active (rapport de risque = 4, P = 0,03).</li> <li>- Par rapport au fingolimod, le taux de poussées était plus faible sous alemtuzumab (0,15 vs 0,34, P&lt;0,001).</li> <li>- Il est important de noter qu'aucune différence dans le taux de poussées (0,20 contre 0,19, respectivement, P = 0,78) et les taux d'accumulation d'incapacité n'a été trouvée entre l'alemtuzumab et le natalizumab.</li> <li>- Les taux d'amélioration du handicap étaient plus faibles sous alemtuzumab (rapport de risque = 0,36, P &lt;0,001) que sous natalizumab, en particulier au cours de la première année après le début du traitement. Les résultats ont été largement confirmés par quatre analyses de sensibilité.</li> </ul>

SEP-RR : Sclérose en plaques rémittente-récurrente / SEP-PP : Sclérose en plaques primaire progressive / SEP-SP : Sclérose en plaques secondairement progressive / TAP : Taux annualisé de poussées / PCVC : Pourcentage de changement du volume cérébral / PIC-3M : Progression de l'invalidité confirmée à 3 mois / RR : Réduction du risque / EDSS : expanded disability status scale / TIM (inj) : Traitements immunomodulateurs injectables / IRM : Imagerie par résonance magnétique / AC : Atrophie cérébrale / FE : Fin de l'étude / FTR : Fin du traitement randomisé / DMF: Dimethyl fumarate / FTY/FNG: fingolimod / TERI: teriflunomide / THE : Traitement hautement efficace.

## **1. Différentes doses de fingolimod :**

Par rapport aux essais de phase III suivants, les essais cliniques de phase II ont examiné des doses de fingolimod supérieures (5,0/1,25 mg) à la dose approuvée de 0,5 mg. Au cours des premiers essais cliniques de phase III, le fingolimod a été testé aux doses de 0,5 et 1,25 mg par rapport au placebo ou à l'interféron bêta 1a. Il n'y avait aucune différence significative entre la dose de 0,5 mg et la dose de 1,25 mg en termes de réduction du taux de rechute, de progression de la maladie ou d'activité de l'IRM. Néanmoins, la dose plus élevée de 1,25 mg a été associée à des événements indésirables plus fréquents, notamment un risque plus élevé d'événements cardiaques lors de l'administration de la première dose et d'œdème maculaire. Sur cette base, une dose de 0,5 mg a été approuvée pour le traitement de la SEP. (34) (35) (5)

Depuis la commercialisation, une réduction de la dose ou une administration sur deux jours sont discutées pour prévenir la lymphopénie chez les patients traités. Bien que des cas isolés d'évolution stable de la maladie avec réduction de la dose soient présentés, des évaluations systématiques indiquent une réactivation de l'activité de la maladie dans une proportion significative si le fingolimod était réduit. (5)

## **2. Efficacité clinique du fingolimod dans les phénotypes de SEP-RR :**

Plusieurs études ont démontré l'efficacité du traitement par le fingolimod, en particulier dans les cas de SEP-RR très active et malgré l'utilisation de thérapies immunomodulatrices antérieures. Néanmoins, les patients bénéficient le plus du traitement par le fingolimod, lorsque l'initiation du traitement est commencée au début de l'évolution de la maladie, bien que les patients à des stades ultérieurs et présentant un handicap défini bénéficient également du fingolimod. De plus, le fingolimod est l'une des options de traitement possibles pour remplacer les patients à haut risque de développer une leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) sous nata-

lizumab. Néanmoins, certains de ces patients ont présenté une activité accrue de la maladie en raison d'un manque d'efficacité, comme le montrent les études observationnelles. Dans ces cas, le passage du traitement du natalizumab aux thérapies anti-CD20 peut être plus efficace. (67,69,71) (5)

### **3. Efficacité clinique du fingolimod dans les phénotypes de SEP-PP :**

Au cours de l'étude INFORMS, le fingolimod a été évalué chez des patients atteints de SEP primaire progressive. Au total, 970 patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 dans un groupe placebo versus fingolimod (initialement 1,25 mg, mais passage à une dose de 0,5 mg en raison d'un changement de protocole au cours de l'étude). L'étude n'a pu prouver aucune différence entre le groupe fingolimod et le groupe placebo en ce qui concerne le critère d'évaluation principal de la progression confirmée du handicap sur 3 mois. Les aspects de sécurité étaient comparables aux données des essais cliniques de phase III dans la SEP récidivante. (41)

### **4. Fingolimod comparé à d'autres traitements contre la SEP :**

À l'exception de l'interféron bêta 1a (Injection intra-musculaire), il n'existe aucun essai clinique randomisé comparant l'efficacité du fingolimod à celle d'autres médicaments modificateurs de la maladie. De nombreux essais observationnels aident à définir les différences d'efficacité, de sécurité et de profil de tolérance entre les différentes options de traitement afin d'appuyer la prise de décision dans la pratique clinique. Jusqu'à présent, de nombreuses données réelles issues de la pratique clinique ont confirmé l'efficacité du fingolimod. Le plus grand programme de données réelles sur le fingolimod est le programme PANGEA en Allemagne, qui a déjà collecté plus de 5 500 patients sous fingolimod. En particulier, des études observationnelles ont démontré une moindre progression de l'EDSS avec le fingolimod par rapport aux médicaments injectables modificateurs de la maladie. Même le fingoli-

mod semble être associé à une amélioration confirmée accrue du handicap par rapport à l'interféron bêta ou à l'acétate de glatiramère. Par rapport aux essais cliniques pivots, les études post-commercialisation ont confirmé une amélioration significative après l'initiation du fingolimod par rapport aux traitements de fond injectables. Ici, le fingolimod est associé à des rechutes plus faibles, à une progression de la maladie plus faible, à une plus grande persistance et à un taux d'abandon plus faible. D'autres rapports ont présenté une réactivation de la maladie avec des symptômes neurologiques sévères et une activité IRM après l'arrêt du fingolimod. L'évaluation de l'efficacité du natalizumab par rapport au fingolimod dans la SEP récidivante active conduit à des résultats controversés. En particulier, les patients présentant une évolution très active de la maladie et passant au fingolimod en raison d'une positivité au virus JC ont présenté un manque d'efficacité. Chez les patients présentant une efficacité comparable, un taux d'abandon plus faible et une observance plus élevée chez les patients sous fingolimod ont pu être documentés. (5,64,70,72,73)

## **VI. Sécurité, tolérance et effets indésirables :**

Le profil d'innocuité du fingolimod jusqu'à 2 ans a été défini au cours des essais cliniques de phases II et III et inclut (entre autres) la bradycardie liée à la première dose, l'œdème maculaire, l'hypertension, la lymphopénie sévère et l'élévation des enzymes hépatiques. Une analyse intégrée des données de sécurité provenant des études cliniques, de leur extension et des données de sécurité post-commercialisation jusqu'en décembre 2011 n'a identifié aucun signal de sécurité inattendu ou nouveau. Le tableau 10 montre l'incidence des événements indésirables particulièrement intéressants ou des événements indésirables graves au cours les essais de phase III et la prolongation LONGTERMS jusqu'à 10 ans, ainsi que dans les études RW à grande échelle PANGEA et VIRGILE. Dans l'ensemble, les taux d'incidence

des événements rapportés étaient cohérents avec le profil d'innocuité connu du fingolimod, à l'exception de infections cryptococciques et leuco-encéphalopathie multi-focale progressive (LEMP), apparues après la commercialisation. (74)

**Tableau 10 : Effets indésirables (EI) d'intérêt particulier et taux d'EI graves au cours des essais de phase III, de l'extension LONGTERMS et des études PANGAEA et VIRGILE :**

Adverse and serious adverse events	Integrated AEs and SAEs in Phase III clinical trials (n=1,640) <sup>17-19</sup>	LONGTERMS <sup>31</sup>	PANGAEA <sup>32</sup>	VIRGILE <sup>33</sup>
		(n=3,168)	(n=3,209)	(n=1,023)
n (%)				
Bradycardia	6 (0.4)	Unk	39 (1.2)	31 (3)
First-degree AV block	26 (2.1) <sup>ab</sup>	Unk	7 (0.2)	Unk
Second-degree AV block	1 (0.1)	1 (<0.1)	19 (0.6)	Unk
Myocardial infarction	0	2 (0.1)	0	Unk
Hypertension	74 (6) <sup>a</sup>	Unk	157 (4.9)	16 (1.6)
Infections (unspecified)		259 (8.2)	Unk	18 (1.8)
Herpes virus infections	76 (6)	Unk	Unk	Unk
Herpes zoster	Unk	64 (2)	80 (2.5)	Unk
PML	0	0	1 (0.03)	Unk
Cryptococcal infection	0	Unk	0	Unk
Fungal	0	23 (0.7)	Unk	Unk
Lymphopenia	196 (12) <sup>c</sup>	Unk	402 (12.5)	20 (2)
Hepatic enzymes	151 (9.2) <sup>d</sup>	Unk	183 (5.7)	18 (1)
Macular edema	3 (0.2)	2 (0.1)	17 (0.5)	7 (0.7)
Basal-cell carcinoma	26 (1.6)	18 (0.6)	15 (0.47)	Unk
Other carcinomas	15 (0.9)	8 (0.2)	9 (0.3)	Unk

**Notes:** <sup>a</sup>Calculated from the 1,212 patients on fingolimod 0.5 mg in the Phase III clinical trials (FREEDOMS, FREEDOMS2, and TRANSFORMS); <sup>b</sup>22 of the 26 events were classified as SAEs during the Phase III trials; <sup>c</sup>number of AEs, of which three (0.2%) were classified as SAEs; <sup>d</sup>number of AEs of which none was classified as an SAE.

**Abbreviations:** AEs, adverse events; AV, atrioventricular; PML, progressive multifocal leukoencephalopathy; SAE, serious AE; Unk, unknown.

**Tableau 11 : Différentes études évaluant la sécurité du fingolimod : (40) (34) (36) (35) (41) (42) (43) (44) (46) (47) (48) (49) (50) (51) (53) (54) (55) (56) (57) (58) (59) (60) (62) (66) (69) (75) (76) (77) (78) (79) (80) (81) (82) (83) (84) (85) (86)**

Nom de l'étude	Type de l'étude	Population	Résultats
Kappos et al.  11 pays 2006.	Étude de base randomisée en double aveugle de 6 mois (mois 0 à 6) et étude d'extension de 6 mois.	281 patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente et secondairement progressive.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les effets indésirables comprenaient une rhinopharyngite, une dyspnée, des céphalées, une diarrhée et des nausées.</li> <li>- Les élévations cliniquement asymptomatiques des taux d'alanine aminotransférase étaient plus fréquentes avec le fingolimod (10 à 12 %, contre 1 % dans le groupe placebo).</li> <li>- Un cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible est survenu dans le groupe à 5,0 mg.</li> <li>- Le fingolimod a également été associé à une réduction initiale de la fréquence cardiaque et à une diminution modeste du volume expiratoire forcé en 1 seconde.</li> </ul>
Kappos et al. (FREEDOMS I)  22 pays 2010.	Essai clinique de phase 3 randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo.	1272 Patients atteints de sclérose en plaques rémittente (SEP-RR).	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les causes d'arrêt de l'étude et les événements indésirables liés au fingolimod comprenaient une bradycardie et un bloc de conduction auriculo-ventriculaire au moment de l'initiation du fingolimod, un œdème maculaire, des taux élevés d'enzymes hépatiques et une hypertension légère.</li> </ul>
Calabresi et al. (FREEDOMS II)  8 pays 2014.	Essai clinique de phase 3 randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo.	1083 patients atteints de SEP-RR.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le fingolimod 0,5 mg a provoqué davantage d'effets indésirables suivants par rapport au placebo : lymphopénie (27 [8 %] patients contre 0 patient), augmentation de l'alanine aminotransférase (29 [8 %] contre six [2 %]), infection par le zona (neuf [3 %] contre trois [1 %]), hypertension (32 [9 %] contre 11 [3 %]), bradycardie à la première dose (cinq [1 %] contre une [<math>&lt;</math> 0,5 %]) et bloc auriculo-ventriculaire du premier degré (17 [5 %] contre sept [2 %]).</li> <li>- 53 (15 %) des 358 patients ayant reçu du fingolimod 0,5 mg et 45 (13 %) des 355 patients ayant reçu un placebo ont présenté des événements indésirables graves sur une période de 24 mois, notamment un carcinome</li> </ul>

			basocellulaire (dix [3 %] patients contre deux [1 %] patients), un œdème maculaire (trois [1 %] contre deux [1 %]), des infections (11 [3 %] contre quatre [1 %]) et des néoplasmes (13 [4 %] contre huit [2 %]).
Cohen et al. (TRANSFORMS) 18 pays 2010.	Randomisé, en double aveugle, à double masque, à contrôle actif Phase 3.	1027 patients atteints de SEP-RR.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deux infections mortelles sont survenues dans le groupe ayant reçu la dose de 1,25 mg de fingolimod : varicelle-zona primaire disséminée et encéphalite à herpès simplex.</li> <li>- Les autres effets indésirables observés chez les patients recevant du fingolimod étaient des infections à herpès virus non mortelles, une bradycardie et un bloc auriculo-ventriculaire, une hypertension, un œdème maculaire, un cancer de la peau et des taux élevés d'enzymes hépatiques.</li> </ul>
Lublin et al. (INFORMS) 18 pays 2016.	Essai clinique de phase 3 randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo.	970 patients atteints de sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP).	- Les résultats de sécurité étaient généralement cohérents avec ceux des essais cliniques sur le fingolimod.
Hunter et al. (PREFERMS) 2020.	Étude randomisée, ouverte, contrôlée par actif, en groupes parallèles, multicentrique, de 48 semaines.	875 patients atteints de SEP-RR.	- Les événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement étaient également plus favorables à la fin de l'étude qu'à la fin du traitement randomisé.
Saida et al. Japon 2012.	Essai clinique de phase 2 randomisé, en double aveugle, en groupes parallèles.	171 patients japonais atteints de SEP-RR.	- Les événements indésirables liés au fingolimod comprenaient une bradycardie transitoire et un bloc auriculo-ventriculaire au début du traitement, ainsi que des taux élevés d'enzymes hépatiques.
Fox et al. (EPOC) États-Unis / Canada 2014.	Essai multicentrique, randomisé, ouvert de 6 mois avec une prolongation facultative de 3 mois.	1053 patients atteints de SEP.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le profil de sécurité du fingolimod était cohérent avec celui rapporté dans les études pivots de phase 3.</li> <li>- Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient plus fréquents chez les patients qui sont passés au fingolimod que chez ceux qui ont continué le TIM (maux de tête : 12 % contre 3 % ; fatigue : 12 % contre 6 %).</li> <li>- Aucune relation significative entre le</li> </ul>



## La place du Fingolimod dans le traitement de la sclérose en plaques rémittente

			nombre de lymphocytes et les taux d'infection n'a été observée et il n'y avait aucune preuve d'effets additifs sur le système immunitaire, ce qui pourrait être attendu lors du passage à une autre classe de traitement immunomodulateur sans sevrage intermédiaire.
Comi et al. (GOLDEN)  Italie / Allemagne 2017.	Étude pilote multicentrique, ouverte, en aveugle, randomisée, en groupes parallèles de 18 mois.	157 patients atteints de SEP-RR.	– La sécurité et la tolérance des deux traitements (fingolimod et interféron bêta-1b) étaient similaires à celles des études précédentes.
Ticha et al. (GOLEMS)  République tchèque 2016.	Étude nationale, multicentrique, non interventionnelle, à un seul bras.	240 patients atteints de SEP.	– Sur 240 patients inclus, 27 (11,3 %) patients ont abandonné l'étude au plus tard à la visite des 12 mois, 16 (6,7 %) ont abandonné en raison d'événements indésirables liés au médicament à l'étude. – Seuls six patients (2,5 %) ont signalé des événements indésirables graves liés au médicament à l'étude.
De Barros et al.  Portugal 2018.	Etude rétrospective monocentrique.	63 patients atteints de SEP-RR (44) et de SEP-SP (19).	– Tous les patients précédemment traités par natalizumab ont changé de traitement pour des raisons de sécurité, bien que le taux de réponse inflammatoire chronique soit resté faible après le début du traitement. – Seuls 3 patients (4,8 %) ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables du médicament et 2 (3,2 %) en raison d'un manque d'efficacité.
Correia et al.  Portugal 2016.	Etude rétrospective.	104 patients atteints de SEP-RR.	– Des effets indésirables ont été observés chez 56,7 % des patients ; toutefois, un seul patient a arrêté le fingolimod en raison d'effets indésirables graves. Chez les patients présentant une lymphopénie inférieure à $0,2 \times 10^9/L$ lors d'une analyse de routine, le fingolimod a été suspendu jusqu'à ce qu'une numération normale des lymphocytes soit atteinte, et ce n'est qu'à ce moment-là qu'il a été réintroduit. – Il n'y a eu aucun cas de lymphopénie récurrente inférieure à $0,2 \times 10^9/L$ .
Martinez et al.	Analyse post-hoc.	181 patients	– Une diminution transitoire de la fréquence

<p>Espagne 2014.</p>		<p>hispaniques atteints de SEP-RR.</p>	<p>cardiaque qui a commencé à s'atténuer 6 heures après l'administration du fingolimod a été observée, ce qui concorde avec l'effet pharmacologique bien caractérisé suivant l'initiation du traitement par fingolimod.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aucun cas de bradycardie symptomatique n'a été signalé chez les patients hispaniques.</li> <li>- L'incidence du bloc auriculo-ventriculaire du premier degré était faible et similaire dans tous les groupes de traitement (3,1-4,5 %).</li> <li>- Le profil de sécurité du fingolimod chez les patients hispaniques était cohérent avec celui rapporté dans la population globale de chaque étude.</li> </ul>
<p>Algahtani et al.  Arabie Saoudite 2020.</p>	<p>Étude observationnelle rétrospective multicentrique.</p>	<p>100 patients atteints de SEP-RR.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La durée moyenne <math>\pm</math> ET d'utilisation du fingolimod était de 32,00 <math>\pm</math> 24,83 mois (entre 6 et 96 mois).</li> <li>- Soixante-douze patients (72 %) n'ont signalé aucun effet indésirable lié au fingolimod, tandis que 28 patients (28 %) ont développé des effets indésirables légers à modérés.</li> <li>- Les effets indésirables signalés comprenaient une infection, des maux de tête, de l'anxiété, une vision floue, une leucopénie, une dépression, une perturbation du cycle menstruel, une perte de cheveux, une augmentation des enzymes hépatiques, une éruption cutanée, des étourdissements et une fatigabilité.</li> </ul>
<p>Ceccarelli et al.  Émirats arabes unis 2019.</p>	<p>Étude observationnelle, rétrospective, à un seul bras et monocentrique.</p>	<p>30 patients atteints de SEP.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Des effets indésirables légers à modérés ont été observés chez 33 % des patients atteints de SEP.</li> <li>- Aucun effet indésirable grave n'a été enregistré.</li> </ul>
<p>De Roque-maurel et al.  France 2019.</p>	<p>Étude pilote rétrospective multicentrique.</p>	<p>52 patients des Antilles françaises atteints de SEP-RR.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Parmi les 51 patients ayant participé à l'étude, onze ont arrêté le traitement au cours de la période de suivi de 24 mois, dont huit au cours des 12 premiers mois.</li> <li>- La principale raison d'arrêt du traitement était les effets secondaires (9,8 %) suivis par l'échec thérapeutique (7,8 %) et la préférence du patient (3,9 %).</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neuf des 51 patients (17,6 %) suivis ont présenté au moins un effet secondaire.</li> <li>- Quatre patients ont eu des effets cardiovasculaires à l'initiation : deux patients ont présenté une bradycardie nécessitant une surveillance prolongée, un patient a présenté une élévation aiguë de la pression artérielle et une tachycardie para-nodale a été observée chez un seul patient. Le traitement a pu être maintenu pour chacun de ces patients.</li> <li>- Aucune infection grave, notamment aucun cas de LEMP, n'a été identifiée au cours de la période d'observation, alors que notre population comprenait cinq patients ayant arrêté le Natalizumab en raison d'un risque élevé de LEMP. Aucune grossesse n'est survenue sous traitement au cours des 24 mois de l'étude.</li> </ul>
Sánchez-Seco et al.  Espagne 2017.	Étude rétrospective, observationnelle et monocentrique.	167 patients atteints de SEP.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trente-deux patients (19,2 %) ont signalé au moins 1 effet indésirable (EI).</li> <li>- La plupart des EI étaient considérés comme étant d'intensité légère.</li> <li>- Seize patients (9,6 %) ont arrêté/retiré le traitement par fingolimod. La moitié d'entre eux (4,8 %) ont arrêté en raison d'EI et l'autre moitié (4,8 %) par manque d'efficacité.</li> <li>- Les EI ayant conduit à l'arrêt du fingolimod étaient une hyper-transaminasémie chez 3 patients (1,8 %), une hypersensibilité/intolérance au médicament chez 2 patients (1,2 %), et une lymphopénie (taux inférieur à 200 cellules/<math>\mu</math>L), un lymphome de Hodgkin et une hypertension artérielle légère (à la décision du patient) chez 1 patient (0,6 %).</li> <li>- Aucun patient naïf n'a arrêté le traitement en raison d'un manque d'efficacité.</li> <li>- Six des 8 patients présentant un manque d'efficacité étaient des patients ayant déjà utilisé du natalizumab et les 2 autres étaient des patients ayant déjà utilisé un immunomodulateur.</li> </ul>
Yavari et al.  Iran	Cet essai clinique est une étude avant-après.	50 patients atteints de SEP-RR.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Une légère augmentation transitoire des enzymes hépatiques a été enregistrée chez les participants. Le nombre de lymphocytes a</li> </ul>

2020.			<p>diminué de 61 % au premier mois et a affiché une augmentation progressive jusqu'au douzième mois.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aucune bradycardie ni œdème maculaire n'ont été enregistrés.</li> </ul>
Izquierdo et al.  2013.	Étude de phase 2, randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle, d'une durée de six mois.	281 patients atteints de SEP-RR.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Après 60 mois de traitement, 97,5 % des patients ont présenté au moins un EI</li> <li>- La rhinopharyngite, les céphalées et la grippe étaient les EI les plus fréquemment (&gt; 10 %) signalés.</li> <li>- Au total, 59 (21 %) patients (5 / 1,25 mg : 25, 1,25 mg : 15, placebo/fingolimod : 19) ont présenté des EI graves (EIG), dont 17 (6 %) dans la phase principale et 42 (15 %) dans la phase d'extension.</li> <li>- Les seuls EIG survenus chez &gt; 1 patient dans n'importe quel groupe étaient une bradycardie au début du traitement (n = 4), des douleurs thoraciques (n = 3), un œdème maculaire (n = 3, ces cas n'ont pas été confirmés par la suite) et deux cas chacun de lithiase biliaire, d'asthme, d'anxiété, de rechute de SEP, de palpitations, d'extrasystoles, de mélanome malin et d'accident de la route.</li> <li>- Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ayant conduit à l'arrêt du médicament à l'étude étaient la lymphopénie, l'augmentation de l'alanine aminotransférase (n = 4 chacun, 1,4 %), la bradycardie et l'œdème maculaire (n = 3 chacun, 1,1 %).</li> </ul>
Zecca et al.  Suisse  2018.	Étude observationnelle, multicentrique et transversale avec collecte de données secondaires rétrospectives.	274 patients atteints de SEP-RR.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Au moment de la documentation des données, 29 patients (10,6 %) avaient arrêté l'utilisation du fingolimod.</li> <li>- Les raisons de l'arrêt du traitement étaient le manque d'efficacité chez 11 patients (4,0 %) et des événements indésirables chez 11 patients (4,0 %), notamment des infections virales (par exemple, zona et virus du papillome humain, tous classés comme « non graves » par le médecin concerné) chez cinq patients et un carcinome basocellulaire chez deux patients ; des nausées, une cholécystite et une papulose lymphoïde ont été signalées</li> </ul>

			<p>comme raisons de l'arrêt du traitement pour un patient chacune.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aucun événement indésirable cardiovasculaire n'a été signalé par les médecins comme raison de l'arrêt du fingolimod.</li> </ul>
Cree et al. États-Unis 2018.	Étude multicentrique randomisée, ouverte, contrôlée activement, en groupes parallèles.	1206 patients atteints de SEP-RR.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les événements indésirables étaient cohérents avec les profils de tolérance établis pour chaque traitement (Fingolimod, interféron <math>\beta</math>-1a/b, acétate de glatiramère).</li> </ul>
Wu et al. 2021.	Une revue systématique et une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés.	7184 patients atteints de SEP-RR.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nous avons combiné les données recueillies dans les 11 essais et constaté que le fingolimod 5,0 mg/j présentait un risque significativement élevé d'événements indésirables</li> <li>- De plus, pour les événements indésirables graves, le fingolimod 0,5 mg/j présentait également un risque significativement élevé par rapport au groupe témoin</li> <li>- Ainsi, nous avons procédé à une sous-analyse plus poussée de l'événement indésirable grave spécifique pour lequel au moins deux essais ont fourni des données dans le groupe fingolimod 0,5 mg/j. Les résultats ont montré que, par rapport au groupe placebo ou aux TIM, les patients du groupe fingolimod 0,5 mg/j étaient plus susceptibles de développer un carcinome basocellulaire, ce qui contribuait grandement au risque élevé d'événements indésirables graves.</li> </ul>
Vollmer et al. États-Unis 2019.	Étude observationnelle rétrospective.	1272 patients atteints de SEP.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bien que l'intolérance ait été la principale cause d'arrêt du traitement pour le DMF et le FTY, les patients sous DMF avaient plus de chances d'arrêter le traitement en raison d'effets indésirables. Parmi ceux qui ont arrêté le traitement en raison d'une intolérance, les effets indésirables les plus courants pour le DMF étaient des problèmes gastro-intestinaux, et les effets indésirables les plus courants pour le FTY étaient des infections.</li> <li>- Il n'y a eu aucun cas de LEMP ou d'autres infections opportunistes graves pendant le traitement.</li> <li>- Les arrêts dus à l'activité de la maladie étaient similaires.</li> </ul>

Tong et al. 2021.	Revue systématique et méta-analyse en réseau.	10554 patients atteints de SEP.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les graphiques en entonnoir ajustés en fonction de la comparaison du taux de poussée annualisé et des effets secondaires dans les études incluses entre Fingolimod, Lactinimod, Siponimod, Ozanimod, Amiselimod et Ponesimod ont révélé qu'il n'y avait pas d'asymétrie significative du graphique en entonnoir.</li> </ul>
Alping et al.  Suède 2016.	Etude rétrospective.	256 patients atteints de SEP-RR.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trente-six patients ont signalé un événement indésirable au cours des 1,5 premières années de traitement, 6 (5 %) dans le groupe RTX et 30 (21 %) dans le groupe FGL, ce qui correspond à des taux d'incidence annuels d'événements indésirables de 0,05 et 0,20, respectivement.</li> <li>- Dans la cohorte RTX, 1 événement de grade 3, 1 de grade 2 et 4 de grade 1 ont été enregistrés. Dans la cohorte FGL, 1 événement grave de grade 4 potentiellement mortel a été enregistré, un œdème laryngé survenant dans le cadre d'une infection bactérienne, qui a nécessité une ventilation invasive en soins intensifs. Le patient s'est ensuite complètement rétabli.</li> <li>- De plus, 2 événements de grade 3, 8 de grade 2 et 28 de grade 1 sont survenus dans la cohorte FGL.</li> <li>- Les effets indésirables liés à l'administration de l'un ou l'autre médicament ont été analysés séparément, montrant que les réactions liées à la première perfusion de RTX, toutes de grade 1, ont été enregistrées chez 26 % des patients du groupe RTX, contre une incidence de 7 % d'effets indésirables lors de la première administration de FGL.</li> </ul>
Gold et al. (FIRST)  23 pays 2013.	FIRST est une étude de phase 3b, multicentrique, ouverte, à bras unique, d'une durée de 4 mois.	2282 patients atteints de SEP-RR.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'initiation du fingolimod a été associée à une diminution transitoire, principalement asymptomatique, de la fréquence cardiaque.</li> <li>- Des événements indésirables de type bradycardie sont survenus chez 0,6 % des patients et étaient plus fréquents chez les personnes recevant des bêtabloquants/inhibiteurs calciques (3,3 %) que dans</li> </ul>

			<p>les autres sous-groupes de patients (0,5-1,4 %) ; la plupart des événements étaient asymptomatiques et tous les patients se sont rétablis sans intervention pharmacologique.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dans les 6 heures suivant la dose, les incidences de bloc auriculo-ventriculaire (BAV) de deuxième degré de type Mobitz I et de BAV 2:1 étaient plus élevées chez les patients présentant des cardiopathies préexistantes (CP) (4,1 et 2,0 %, respectivement) que chez ceux qui n'en présentaient pas (0,9 et 0,3 %, respectivement) ; lors du dépistage pré-dose, les patients atteints de CP présentaient la même incidence de BAV de deuxième degré de type Mobitz I (4,1 %) et une incidence légèrement inférieure de BAV 2:1 (0,7 %) que 6 heures après la dose.</li> <li>- Toutes les anomalies de conduction enregistrées étaient asymptomatiques.</li> </ul>
Terzi et al.  Turquie 2022.	Etude rétrospective.	508 patients atteints de SEP.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Étant donné qu'une bradycardie est survenue chez 11 patients (2,3 %), la surveillance de la première dose devrait être plus de 6 heures.</li> <li>- Lors de l'observation de la première dose, aucun problème pouvant empêcher l'utilisation du médicament n'est survenu.</li> <li>- Des effets secondaires ont été observés chez 49 patients (10,3 %) au cours du traitement par fingolimod.</li> <li>- Respectivement, les effets secondaires les plus fréquents étaient la bradycardie, l'hypotension, les céphalées, les étourdissements et la tachycardie.</li> </ul>
Swallow et al.  2019.	Analyse post hoc.	2985 patients atteints de SEP-RR.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'ozanimod a été associé à un risque plus faible de surveillance prolongée de la première dose, d'anomalies de conduction, y compris de bloc auriculo-ventriculaire.</li> <li>- Les risques d'événements indésirables à un an, de diminution du nombre moyen de lymphocytes et d'anomalies des enzymes hépatiques étaient plus faibles avec l'ozanimod.</li> <li>- Les risques à deux ans d'EI conduisant à l'arrêt du traitement, d'infections herpétiques,</li> </ul>

			de bradycardie et d'anomalies des enzymes hépatiques étaient plus faibles avec l'ozanimod.
Meca-Lallana et al. Espagne 2021.	Registre de cas observationnel, rétrospectif/prospectif, multicentrique.	666 patients atteints de SEP-RR.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Des événements indésirables (EI) ont été observés chez 41,6 % des patients (le plus souvent : lymphopénie [12,5 %] et infection des voies urinaires [3,7 %]).</li> <li>- La plupart des EI étaient d'intensité légère, 3,6 % des patients ont présenté des EI graves.</li> </ul>
Yang et al. Taiwan 2020.	Étude rétrospective, multicentrique et observationnelle.	69 patients atteints de SEP-RR.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les événements indésirables (EI) les plus fréquents étaient la bradycardie (21,7 % ; liée à la première dose), l'infection des voies respiratoires supérieures, les étourdissements et l'hypoesthésie (engourdissement) (11,6 % chacun), suivis d'une infection des voies urinaires et de douleurs dorsales (7,2 % chacun).</li> <li>- Sept patients ont présenté des EI liés aux enzymes hépatiques.</li> <li>- Huit patients ont présenté un nombre absolu de lymphocytes <math>&lt; 0,2 \cdot 10^3/\mu\text{L}</math> au cours de la période d'étude.</li> <li>- Un patient a développé un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré après la première dose.</li> <li>- Des EI graves ont été observés chez 11 patients (15,9 % ; légers à modérés).</li> <li>- Aucun œdème maculaire nouvellement développé n'a été détecté.</li> </ul>
Alroughani et al. Moyen-Orient et Afrique du Nord 2021.	Etude rétrospective.	806 patients atteints de SEP-RR.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 801 patients (99,38 %) ont poursuivi le traitement par fingolimod au-delà de 12 mois.</li> <li>- 130 patients (16,13 %) ont présenté des effets indésirables, principalement une lymphopénie (5,46 %) et une leucopénie (2,11 %), tandis que 13 patients (1,61 %) ont présenté des effets indésirables graves.</li> </ul>
Rojas et al. Argentine 2017.	Etude prospective.	145 patients atteints de SEP-RR.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 11 patients (7,6 %) ont arrêté le fingolimod (7 en raison de l'activité de la maladie/4 en raison du désir de grossesse et de décisions personnelles).</li> <li>- 42% des patients ont présenté des effets indésirables : les céphalées, la fatigue, l'élévation des enzymes hépatiques et la lymphopénie étaient les plus fréquemment observés.</li> </ul>



			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aucun événement cardiaque grave n'a été signalé lors de la première dose.</li> </ul>
<p>Ordonez-Boschetti et al. (FIRST LATAM)</p> <p>Pays d'Amérique latine 2015.</p>	<p>Étude multicentrique ouverte à bras de traitement unique.</p>	<p>162 patients atteints de SEP-RR.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le profil de sécurité et de tolérance était cohérent avec celui rapporté précédemment dans les études de phase 3 et l'étude FIRST.</li> <li>- Les événements indésirables (EI) étaient majoritairement légers (n = 49, 35,5 %) ou modérés (n = 27, 19,6 %).</li> <li>- 3 patients (2,2 %) ont arrêté le fingolimod en raison d'EI.</li> <li>- Des infections ont été signalées chez 33 patients (23,9 %) et étaient majoritairement de nature légère (n = 28, 20,3 %).</li> <li>- Des augmentations des enzymes alanine aminotransférases de la limite supérieure de la normale C3, C5 et C10 ont été signalées chez 5 (3,7 %), 3 (2,2 %) et 1 (0,7 %) patients, respectivement.</li> <li>- Les cas d'hypertension (n = 3 ; 2,2 %) n'ont pas entraîné d'arrêt du traitement et ont été contrôlés par un traitement antihypertenseur.</li> <li>- Après l'administration de la première dose, la majorité des patients (90,6 %) ont été libérés au bout de 6 heures.</li> <li>- Lors de la surveillance de la première dose, 5 cas de bradycardie ont été rapportés ; aucun n'a nécessité de surveillance prolongée ou de traitement pour bradycardie symptomatique.</li> </ul>
<p>Laroni et al.</p> <p>Italie 2016.</p>	<p>Étude interventionnelle, non comparative, ouverte, multicentrique.</p>	<p>906 patients atteints de SEP-RR.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Des effets indésirables et des effets indésirables graves ont été rapportés chez respectivement 35,4 et 2,9 % des patients.</li> <li>- Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les céphalées (4,1 %), la grippe (2,1 %), la lymphopénie (1,8 %), l'asthénie (1,8 %) et la fièvre (1,8 %).</li> <li>- Une augmentation des taux d'alanine aminotransférase et de l'hypertension ont été rapportés comme effets indésirables chez respectivement 1,0 et 1,4 % des patients.</li> <li>- Un œdème maculaire a été rapporté chez 3 patients.</li> </ul>
<p>Laroni et al.</p>	<p>Étude ouverte, à bras</p>	<p>906 patients</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La plupart des patients (95,2 %) n'ont pas</li> </ul>

Italie 2014.	unique, multicentrique.	atteints de SEP-RR.	présenté d'événement indésirable (EI) après l'administration de fingolimod. - Des EI cardiovasculaires sont survenus chez 18 patients et comprenaient une bradycardie (1,3 %), un bloc auriculo-ventriculaire du premier et du deuxième degré (0,1 % et 0,2 %), des palpitations (0,1 %), une arythmie sinusale (0,1 %) et des extrasystoles ventriculaires (0,1 %). - Tous les événements étaient auto-limités et n'ont nécessité aucune intervention. - Une surveillance prolongée a été nécessaire chez 34 patients.
Fragoso et al.  Brésil 2016.	Etude prospective.	25 patients qui sont passés du natalizumab au fingolimod en raison d'une infection par le JCV.	- Après une période médiane de 9 mois à compter du changement de médicament, aucun problème de sécurité n'a été signalé. - Les patients ont eu un bon contrôle de la maladie et aucun événement indésirable n'a été signalé.

SEP-RR : Sclérose en plaques rémittente-récurrente / SEP-PP : Sclérose en plaques primaire progressive / EI : Effet indésirable / EIG : Effet indésirable grave / BAV : Bloc auriculo-ventriculaire / LEMP : Leuco-encéphalopathie multifocale progressive / CP : Cardiopathie pré-existante / TIM : Traitements immunomodulateurs / DMF : Diméthyle fumarate / FTY/FGL : Fingolimod / RTX : Rituximab / JCV : Virus JC.

## 1. Anomalies biologiques :

### 1.1 Lymphopénie :

Le fingolimod médie ses effets immunologiques par l'agonisme S1PR1 qui conduit à une sortie altérée des lymphocytes du ganglion lymphatique vers le compartiment sanguin périphérique. Une diminution du nombre absolu de lymphocytes peut être rapidement détectée quelques heures après l'administration de la première dose. Dans les études de phase précoce, le nombre absolu de lymphocytes était diminué d'environ 73 % chez les patients recevant 0,5 mg de fingolimod, mais était réversible après l'arrêt du fingolimod. Pendant le traitement continu, le nombre de lymphocytes reste stable. Certains rapports suggèrent la distribution de sous-types de

lymphocytes sélectionnés comme marqueur prévisible possible de la réponse par rapport à la non-réponse chez les patients traités par le fingolimod, mais les données doivent être renforcées et confirmées dans des études plus vastes. Dans l'étude FREEDOMS I, seuls quelques patients ont présenté une lymphopénie  $<200/\text{mm}^3$  voire  $<100/\text{mm}^3$  qui s'est généralement résolue après un nouveau test. À notre connaissance, une lymphopénie même jusqu'à  $>100/\text{mm}^3$  peut être tolérée tout en fournissant une réponse immunitaire adéquate selon les directives de prescription suisses. La lymphopénie due au trafic lymphocytaire modulé fait partie intégrante du mode d'action et n'est pas un effet secondaire en soi. Une méta-analyse n'a pas pu montrer de lien entre le degré de lymphopénie et les infections. En général, les patients atteignent un nombre normal de lymphocytes 45 jours après l'arrêt du traitement par fingolimod et présentent des valeurs de base après 90 jours d'interruption dans  $> 80\%$  des cas. Néanmoins, une faible proportion de patients présente une lymphopénie de longue durée malgré l'arrêt du fingolimod. (5)

La lymphopénie causée par le fingolimod est classée selon la numération des lymphocytes dans le sang. Les grades se basent souvent sur le système de classification de la lymphopénie proposé par le *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) :

Grade	Numération des lymphocytes	Description
Grade 1	800-LLN (Limite Inférieure de la Normale) lymphocytes/ $\mu\text{L}$	Légère
Grade 2	500-799 lymphocytes/ $\mu\text{L}$	Modérée
Grade 3	200-499 lymphocytes/ $\mu\text{L}$	Sévère
Grade 4	$<200$ lymphocytes/ $\mu\text{L}$	Très sévère

La prise en charge de cette lymphopénie dépend du taux des lymphocytes, ainsi ;

- Si le taux de lymphocytes est  $< 500$  cellules/mm<sup>3</sup>, il doit être régulièrement contrôlé jusqu'à ce qu'il augmente à nouveau. Les patients doivent être surveillés attentivement quant à la présence d'éventuels signes et symptômes évocateurs d'une infection, en particulier du zona.
- Si le taux de lymphocytes chute en dessous de 200 cellules/ mm<sup>3</sup>, une prophylaxie antiherpétique devra être envisagée avec arrêt du traitement.

### **1.2 Effets hépatiques :**

Après la lymphopénie, l'augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) était l'anomalie biologique la plus courante. Les augmentations de l'aspartate transaminase ou de la bilirubine étaient rares. Les anomalies étaient généralement légères et asymptomatiques, sans cas de lésion hépatique symptomatique ni de schéma/gravité indiquant des lésions hépatocellulaires significatives. Les anomalies étaient réversibles et revenaient à la normale à l'arrêt du traitement. Comme pour les autres EI, le risque d'anomalies hépatiques dépendait de la dose. Dans une analyse intégrée de tous les patients des essais sur la SEP, l'élévation de l'ALAT trois fois la limite supérieure de la normale est survenue chez 94 des 1 172 (8,0 %) patients traités par fingolimod 0,5 mg, et une élévation de dix fois s'est produite chez 2 des 1 172 (0,2 %) patients. Après l'arrêt du fingolimod, le délai médian de récupération de l'ALAT à deux fois la limite supérieure de la normale était de 64 jours. (87)

### **2. Effets cardiaques :**

On pense que les récepteurs de la sphingosine 1-phosphate dans les myocytes auriculaires et les cellules nodales jouent un rôle dans la régulation de la fréquence cardiaque. Une diminution transitoire de la fréquence cardiaque et un ralentissement

de la conduction auriculo-ventriculaire ont été systématiquement démontrés après l'initiation du fingolimod chez des volontaires sains et des patients atteints de SEP. L'effet chronotrope négatif atteint généralement un maximum 3 à 5 heures après la première dose et peut être atténué par l'administration d'atropine ou d'isoprotérénol. La surveillance Holter continue de volontaires sains recevant une dose quotidienne unique de fingolimod a révélé une légère augmentation des intervalles PR et RR au jour 1 avec un retour à la ligne de base au jour 7 ; L'intervalle QT n'a pas été prolongé. L'analyse groupée des données des études FREEDOMS et TRANSFORMS a démontré une réduction moyenne de 8 battements par minute 4 à 5 heures après la réception de la première dose de 0,5 mg de fingolimod. Bloc AV du premier degré et un bloc Mobitz 1 du deuxième degré ont été observés chez 4,7 % et 0,2 % des patients recevant la dose approuvée par la FDA. La plupart des événements bradycardiques étaient asymptomatiques. Les effets sur la fréquence cardiaque et la conduction AV peuvent réapparaître lors de la réintroduction si le fingolimod est arrêté pendant 2 semaines ou plus. Bien que la bradycardie transitoire ait eu des manifestations cliniques limitées dans les études, quelques rapports post-commercialisation faisant état d'EI cardiaques graves ont soulevé des inquiétudes quant à la sélection et à la surveillance des patients. Une bradycardie soutenue et une brève asystolie 21 heures après le début du fingolimod ont été signalées chez un patient sous traitement à long terme par la rispéridone. La FDA a annoncé une enquête sur un décès dans les 24 heures suivant la première dose de fingolimod chez un patient co-traité par le métoprolol et l'amlodipine. 26 Patients présentant une syncope récurrente d'origine cardiaque suspectée, une cardiopathie ischémique connue, une insuffisance cardiaque congestive, un dysfonctionnement du nœud sinusal, une fréquence cardiaque au repos inférieure à 55 battements par minute, un bloc AV du deuxième degré, un intervalle QT corrigé supérieur à 440 ms, une utilisation concomitante de médicaments

antiarythmiques de classe 3 de Vaughn-Williams ou le diabète sucré ont été exclus des études FREEDOMS et TRANSFORMS. Ainsi, l'expérience avec ces patients à risque plus élevé est limitée. (88)

Cela a donné lieu à des études ouvertes (FIRST, START) sur les résultats de la surveillance cardiaque lors de la première dose. Ces études ont démontré que la bradycardie est un événement transitoire, généralement asymptomatique, et que la conduction AV les anomalies sont rares et guérissent spontanément. Dans l'étude FIRST, l'incidence du bloc AV du deuxième degré Mobitz de type I (4,1 %) et du bloc AV 2:1 (2 %) était plus élevée chez les patients présentant une maladie cardiaque préexistante que chez ceux qui n'en souffraient pas (0,9 % contre 0,3 %), ce qui justifie la précaution chez ces patients. Les médicaments concomitants, tels que les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT, les  $\beta$ -bloquants ou les inhibiteurs calciques, n'ont pas montré d'effet sur l'incidence des événements indésirables cardiaques. Parmi les cinq patients qui ont présenté des événements indésirables cardiaques au cours du suivi de 4 mois de l'étude FIRST, 80 % sont survenus dans les 48 heures suivant le début du fingolimod. Seuls deux événements ont conduit à l'arrêt du traitement (angine de poitrine non confirmée et bloc AV asymptomatique Mobitz I du deuxième degré). Un suivi à plus long terme dans les études LONGTERMS ou RW PANGEA n'a pas montré de nouveaux signaux concernant la sécurité cardiovasculaire. (74)

Une étude ouverte italienne sur l'innocuité et la tolérabilité de la première dose de fingolimod auprès d'un grand groupe de 906 patients a montré que la plupart (95,2 %) n'ont présenté aucun EI après l'administration du fingolimod. Des EI cardiovasculaires sont survenus chez 18 patients et comprenaient une bradycardie (1,3 %), bloc auriculo-ventriculaire du premier et du deuxième degré (0,1 % et 0,2 %, res-

pectivement), palpitations, arythmie sinusale et extrasystoles ventriculaires prématurés (0,1 % chacun). Aucun événement n'a nécessité une intervention médicale, étant auto-limité. Une surveillance cardiaque prolongée au-delà de 6 heures était nécessaire chez moins de 5 % des patients. Des résultats similaires ont été rapportés dans une étude multicentrique de phase IIIb ainsi que dans l'expérience post-commercialisation. (89)

### **3. Infections :**

Une méta-analyse n'a pas pu montrer de lien entre le degré de lymphopénie et les infections. En général, les patients atteignent un nombre normal de lymphocytes 45 jours après l'arrêt du traitement par fingolimod et présentent des valeurs de base après 90 jours d'interruption dans > 80 % des cas. Néanmoins, une faible proportion de patients présente une lymphopénie de longue durée malgré l'arrêt du fingolimod. Par rapport au groupe placebo ou interféron bêta, les infections des voies respiratoires supérieures étaient légèrement plus fréquentes chez les patients traités par fingolimod dans les études FREEDOMS et TRANSFORMS ainsi que dans les phases d'extension. De plus, des infections bénignes à l'herpès virus ont été signalées plus fréquemment. En 2008, un cas mortel d'infection grave due au virus varicelle-zona (VZV) et un cas mortel d'encéphalite grave à virus herpès simplex ont été documentés dans le groupe à dose plus élevée de 1,25 mg de fingolimod. D'après l'expérience post-commercialisation, le VZV et l'infection par l'herpès simplex restent un problème ; la présence d'anticorps contre le VZV avant la première application de fingolimod doit donc être démontrée. (5) De plus, de rares cas d'infection cryptococcique ont été rapportés chez des patients sous fingolimod, qu'ils soient cutanés, méningés ou disséminés. Les médecins prescripteurs doivent également être conscients du risque de réactivation du zona ou de l'herpès simplex pendant le traitement par fingolimod. Le risque n'augmente pas avec la durée d'exposition au fingolimod, et la

réactivation n'est pas nécessairement plus grave, mais l'exposition à des corticostéroïdes intraveineux en cas de rechute pourrait être un facteur de risque. Avant d'instaurer un traitement par fingolimod, il est obligatoire de vérifier si le patient a été vacciné contre le virus varicelle-zona et, s'il ne l'est pas, doit être vacciné en conséquence. (74)

Un cas de leuco-encéphalopathie multifocale progressive a été récemment signalé chez un patient séropositif au virus John Cunningham (JCV) qui est passé du natalizumab au fingolimod. En raison du nombre limité de détails disponibles, la contribution du fingolimod est incertaine. L'influence de l'utilisation antérieure d'immunosuppresseurs sur le risque d'infection par le fingolimod reste incertaine. L'incidence des infections observées dans les études de phase III n'était pas corrélée au degré de lymphopénie induite par le fingolimod. (88)

#### **4. Effets sur la tension artérielle :**

L'administration initiale de fingolimod a également été associée à une légère réduction de la pression artérielle moyenne (5 à 6 mmHg en dessous des valeurs de base) dans les 4 à 5 heures suivant l'administration. Au cours de cette période, des pressions artérielles systoliques ou diastoliques basses ont été observées chez jusqu'à 15 % des patients. Cette réduction transitoire de la pression artérielle moyenne a été suivie d'une augmentation légère et soutenue (2 à 3 mmHg par rapport aux valeurs de base) au cours des 6 premiers mois de traitement, sans autre changement au cours des mois suivants. Dans les essais de phase III, une hypertension a été rapportée chez 4 à 6 % des participants. (31)

En plus de l'hypertension, les effets du fingolimod sur le tonus vasculaire pourraient également contribuer aux maux de tête. De rares cas d'accident vasculaire cérébral, de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible et de vasospasme périphérique ont également été rapportés chez des patients ayant reçu des doses



plus élevées de fingolimod. Le petit nombre de cas ne permet pas de confirmer un lien de causalité avec le médicament. Aucun effet pro coagulant certain n'a été identifié. (88)

### **5. Effets respiratoires :**

L'activation des récepteurs S1P exprimés par les cellules musculaires lisses des voies respiratoires peut induire une hyperréactivité des voies respiratoires. Les taux de toux et de dyspnée signalés par les patients traités par le fingolimod étaient légèrement plus élevés que les témoins dans les essais de phase III. Les données des études FREEDOMS et TRANSFORMS ont démontré diminutions minimales du volume expiratoire forcé à 1 seconde (VEMS) et de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO). Les effets du VEMS étaient réversibles. La signification clinique de ces résultats pour les patients souffrant d'asthme ou d'autres maladies pulmonaires est incertaine. Les symptômes respiratoires persistants après le début du traitement devraient inciter à des tests de la fonction pulmonaire, à une orientation vers un pneumologue et/ou à l'arrêt du fingolimod. (88) À l'heure actuelle, jusqu'à ce que davantage de données soient disponibles, nous recommandons que si un patient souffre à la fois de SEP récidivante et d'asthme, ce test pulmonaire soit des tests fonctionnels doivent être effectués avant de commencer le traitement. Cependant, s'il n'y a pas d'antécédents de maladie pulmonaire, nous n'avons pas jugé nécessaire de procéder à des tests pulmonaires. (90)

### **6. Œdème maculaire :**

Une première étude portant sur le fingolimod 2,5 et 5,0 mg chez des patients transplantés rénaux a identifié l'œdème maculaire comme un EI potentiel lié au médicament. Les patients des études FREEDOMS et TRANSFORMS ont été surveillés au

moyen d'exams du fond d'œil dilaté et d'une tomographie par cohérence optique au départ et à des intervalles désignés tout au long de la période de l'étude. Les résultats regroupés des études de phase II et de phase III sur le fingolimod dans la SEP ont identifié 19 sujets présentant un œdème maculaire sur 2 506 sujets traités, ce qui représente une incidence globale de 0,2 à 0,4 % à la dose de 0,5 mg et de 1,0 à 1,1 % à la dose de 1,25 mg. Dans la plupart des cas, l'apparition de l'œdème maculaire s'est produite dans les 4 premiers mois suivant le début du traitement. Le diabète sucré et les antécédents d'uvéite peuvent être associés à un risque accru d'œdème maculaire. L'œdème maculaire associé au fingolimod disparaît généralement après l'arrêt du médicament. Les recommandations de la North American Neuro-Ophthalmology Society et de la FDA incluent une évaluation de dépistage d'une uvéite préexistante, d'une maladie maculaire ou d'affections vasculaires rétinienne avant de commencer le fingolimod. Une nouvelle évaluation et une tomographie par cohérence optique doivent être effectuées 3 à 4 mois après avoir commencé le traitement. Plus de 25 % des cas d'œdème maculaire associés au fingolimod ont été asymptomatiques. Des changements inexplicables dans l'acuité visuelle ou des descriptions de distorsion visuelle par le patient doivent inciter le patient à être orienté vers un spécialiste en ophtalmologie dans un délai d'une à deux semaines. (88)

### **7. Tumeurs malignes :**

Dans l'extension de l'étude FREEDOMS, 17 cas de tumeurs malignes se sont produits, parmi lesquels dix cas de carcinome basocellulaire (0 à 1,4 % dans tous les groupes de traitement). Des taux similaires ont également été rapportés lors de l'extension de l'étude TRANSFORMS. Au total, 105 cas de carcinome basocellulaire ont été rapportés dans le cadre des essais cliniques sur le fingolimod et 111 cas après commercialisation (Novartis, données internes). Une vigilance clinique à l'égard de lésions cutanées suspectes est donc justifiée pendant que les patients sont sous

traitement par fingolimod et doit inciter à une orientation vers un dermatologue si nécessaire. Jusqu'à présent, hormis le carcinome basocellulaire, les taux de tumeurs malignes signalés se situaient dans la fourchette des tumeurs malignes attendues dans la population générale et dans la population atteinte de SEP, mais ont conduit à l'inclusion de cet événement indésirable dans les informations de prescription. Des données de sécurité à long terme sont cependant encore nécessaires, collectées à partir des études observationnelles de RW, en particulier concernant l'utilisation du produit dans une population de patients non sélectionnée, avec d'éventuelles comorbidités et interactions potentielles avec d'autres médicaments. (74)

### **8. Autres effets indésirables :**

Certains rapports font état d'une aggravation neurologique aiguë chez les patients traités par le fingolimod, sur la base du développement de lésions de SEP dites tuméfiantes et démyélinisantes dans le SNC. À ce jour, certains rapports présentent des cas connus sous le nom de SEP tuméfactive, en particulier chez les patients traités par fingolimod. Le mécanisme de ces lésions tuméfactives de SEP et le contexte immunologique détaillé ne sont pas encore connus. Les aspects individuels du patient, notamment les antécédents médicaux et les caractéristiques de la SEP, ainsi que le phénotypage immunitaire, sont des facteurs supposés. Ces différences individuelles chez les patients atteints de SEP et l'association avec le fingolimod ne sont pas encore définies, mais les cliniciens doivent être conscients de cette apparition rare mais possible pendant le fingolimod. De plus, à ce jour, certains cas de LEMP ont été présentés chez des patients traités par fingolimod, reflétant un risque <1:10 000 (Agence européenne des médicaments). La plupart de ces cas étaient associés à un traitement antérieur par natalizumab, mais des cas confirmés de LEMP sont également apparus chez des patients sans traitement antérieur par natalizumab. (5)

## VII. Fingolimod chez l'enfant :

Le Fingolimod (Gilenya®, Novartis), qui agit sur les récepteurs de la sphingosine-1-phosphate en modulant le trafic lymphocytaire et les réponses chimiotactiques, a été le premier traitement de fond à être approuvé, en 2018, pour le traitement de la SEP chez les patients pédiatriques par la Food and Drug Administration des États-Unis et l'Agence européenne des médicaments. L'approbation était basée sur les résultats de l'essai randomisé de phase 3 PARADIGMS. PARADIGMS (publié en 2018) a démontré l'efficacité supérieure du fingolimod oral 0,5 mg par jour à l'interféron  $\beta$ -1a intramusculaire 30  $\mu$ g par semaine chez 215 patients atteints de SEP-RR âgés de 10 à 17 ans. Au cours de la période de traitement de 2 ans, des taux significativement plus faibles de poussées et de lésions nouvelles ou nouvellement élargies à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont été identifiés chez les patients traités par fingolimod par rapport à l'interféron  $\beta$ -1a. (91) (92)

Un rapport de cas a montré que le fingolimod était très efficace chez un patient pédiatrique atteint de SEP. Le patient n'a présenté aucune activité clinique ou IRM après 2,5 ans de traitement et avait un statut NEDA 3, ce qui est prédictif d'une absence de progression de la maladie 7 ans après le début du traitement par fingolimod. (93)

Chez les patients pédiatriques (âgés de 10 ans et plus), la dose orale quotidienne recommandée de fingolimod dépend du poids corporel ; 0,25 mg par voie orale une fois par jour pour les patients  $\leq$  40 kg et 0,5 mg par voie orale une fois par jour pour les patients  $>$  40 kg. (91)

Le fingolimod est bien toléré et la plupart des événements indésirables sont légers tels que des anomalies de la formule sanguine et des tests de la fonction hépatique et des événements infectieux légers. Un nombre limité d'événements indési-

rables graves ont été identifiés chez 16,8 % des patients traités par fingolimod dans l'essai PARADIGMS. (94)

En comparaison avec d'autres TIM, les analyses d'une étude sur le risque de poussée suggèrent que le natalizumab est plus efficace que le fingolimod dans le contrôle des poussées dans cette population avec des taux élevés de nouvelle activité inflammatoire, ce qui concorde avec les études précédentes sur le natalizumab et le fingolimod chez l'adulte et chez l'enfant atteints de sclérose en plaques. De plus, le fingolimod et le natalizumab se sont révélés plus efficaces que les traitements injectables de première intention. (95)

En conclusion, le fingolimod semble être un agent thérapeutique efficace et sûr pour la prise en charge de la forme très active et agressive de la SEP pédiatrique. Ceci est également soutenu par sa voie d'administration orale, son efficacité et sa bonne tolérabilité. Plusieurs rapports de cas mettent en évidence l'efficacité et l'innocuité du fingolimod en tant qu'option thérapeutique de première ou de deuxième intention dans la SEP pédiatrique en pratique clinique quotidienne. Bien que les données permettant d'orienter le choix du traitement soient actuellement limitées, les expériences du fingolimod tirées des cas du programme d'utilisation compassionnelle de la SEP pédiatrique permettront à terme de mieux comprendre le rôle du fingolimod dans la population pédiatrique de SEP. (91)

## **VIII. Fingolimod et grossesse :**

Le fingolimod appartient à la catégorie de grossesse C, avec une tératogénicité (principalement des anomalies cardiaques) démontrée chez les rongeurs. Chez l'homme, neuf avortements spontanés et cinq cas de développement fœtal anormal ont été enregistrés parmi 66 grossesses survenues chez des patientes exposées au

fingolimod dans le cadre des programmes de développement clinique. Les anomalies comprenaient un cas d'acrânie, un échec du développement fœtal, une mort intra-utérine spontanée, une tétralogie de Fallot et une courbure postéro-médiale unilatérale du tibia. La fréquence combinée des anomalies congénitales parmi les grossesses avec exposition in utero au fingolimod (naissances vivantes et avortements programmés pratiqués en raison d'anomalies) était de 7,6 %, supérieure au taux attendu de 3 %. En raison du faible nombre global de grossesses chez les patientes traitées par fingolimod, la prudence est de mise dans l'interprétation de ces résultats. L'utilisation d'une contraception est recommandée pendant le traitement par fingolimod et pendant 2 mois après l'arrêt du traitement, et l'allaitement pendant le traitement par fingolimod n'est pas recommandé. Il existe un registre des grossesses au fingolimod. (96) (97)

Un rapport d'étude de 2018 visant à décrire le risque estimé d'issue indésirable de la grossesse suite à une exposition au fingolimod, sur la base de toutes les données saisies à ce jour dans la base de données de sécurité Novartis (BDSN) provenant de diverses sources, conclut que la prévalence des malformations majeures chez les naissances vivantes ne semble pas être significativement plus élevée que celle de la population générale et de la population non exposée à la SEP. De même, la prévalence des malformations cardiaques observées dans cette analyse n'était pas significativement différente de celle de la population générale. Les proportions de fausses couches étaient conformes à celles de la population générale et non exposée à la SEP et aucun schéma spécifique d'anomalies congénitales n'a été identifié. Ces données peuvent aider à informer les professionnels de la santé et les femmes atteintes de SEP exposées au fingolimod pendant la conception. (98)

Les probabilités de poussée en intra-partum et post-partum ont augmenté chez les femmes atteintes de SEP après l'arrêt du natalizumab ou du fingolimod. Chez

les femmes considérées comme présentant un risque élevé de poussée, l'utilisation du natalizumab avant la grossesse et sa poursuite jusqu'à 34 semaines de gestation avec une réintroduction précoce après l'accouchement est une option efficace pour minimiser les risques de poussée. Les stratégies d'utilisation de traitements immunomodulateurs de la maladie doivent être mises en balance avec les complications potentielles fœtales/néonatales. (99)

### **IX. Fingolimod et vaccination :**

Les données d'une étude prospective ouverte démontrent que les patients atteints de SEP traités par fingolimod diffèrent significativement des témoins sains et des patients atteints de SEP traités par IFN- $\beta$  dans la mesure où ils ne parviennent pas à augmenter l'avidité des IgG spécifiques de la grippe après la vaccination. L'étude capture ainsi pour la première fois une différence qualitative de la réponse humorale entre les individus traités par fingolimod. Ceci est particulièrement intéressant car la concentration d'anticorps anti-grippe induite par la vaccination ne diffère pas nécessairement chez les patients atteints de SEP traités par fingolimod par rapport aux témoins sains. (100) Dans une autre étude observationnelle, les résultats montrent que le fingolimod pourrait influencer le titre d'anticorps probablement par son effet sur les lymphocytes B, mais l'efficacité de la vaccination doit être vérifiée. (101)

La plupart des patients atteints de SEP traités par fingolimod étaient capables de développer des réponses immunitaires contre les antigènes nouveaux et de rappel et la majorité répondaient aux critères réglementaires indiquant une séroprotection. Cependant, les taux de réponse ont été réduits par rapport aux patients traités par placebo. Ceci doit être gardé à l'esprit lors de la vaccination des patients sous fingolimod. (102)

Une étude conclut que la réponse immunitaire humorale peut atteindre des niveaux protecteurs après la troisième dose préférée du vaccin homologue à ARNm contre le SARS-CoV-2. L'administration anticipée du vaccin aux patients atteints de SEP traités par un modulateur S1PR peut être une stratégie pour surmonter les réponses immunitaires humorales insuffisantes suivant le schéma de vaccination standard. (103)

La séropositivité à la COVID-19 était présente chez 47 % de notre échantillon de 59 patients atteints de SEP sous fingolimod. Une forte relation a été trouvée entre le développement des anticorps, l'âge et la durée du traitement, ainsi qu'entre le titre d'anticorps et l'âge et la durée du traitement. (104)

Chez les patients atteints de SEP traités par ocrelizumab, une troisième vaccination contre le SARS-CoV-2 n'a eu aucun effet additif sur la réponse maximale des lymphocytes T, mais a induit une réponse de rappel. Chez les patients traités par fingolimod, aucune réponse des lymphocytes T n'a pu être détectée après une deuxième et une troisième vaccination contre le SARS-CoV-2. (105)

En conclusion, il est nécessaire de prêter attention aux thérapies agissant sur les lymphocytes B car elles pourraient influencer le titre d'anticorps et l'efficacité de la vaccination, rendant souhaitable la recherche d'autres marqueurs de l'efficacité du vaccin tels que l'immunité à médiation cellulaire avec prolifération et induction de lymphocytes T mémoires en réponse aux glycoprotéines virales. (101)

## **X. Fingolimod et Covid-19 :**

Les patients atteints de SEP sous traitement par fingolimod et infectés par le SARS-CoV-2 ont eu une infection COVID-19 asymptomatique, légère ou sévère mais avec une guérison étonnamment rapide. Cette évolution favorable de la COVID-19 pourrait s'expliquer en partie par le fait que toutes les personnes touchées étaient



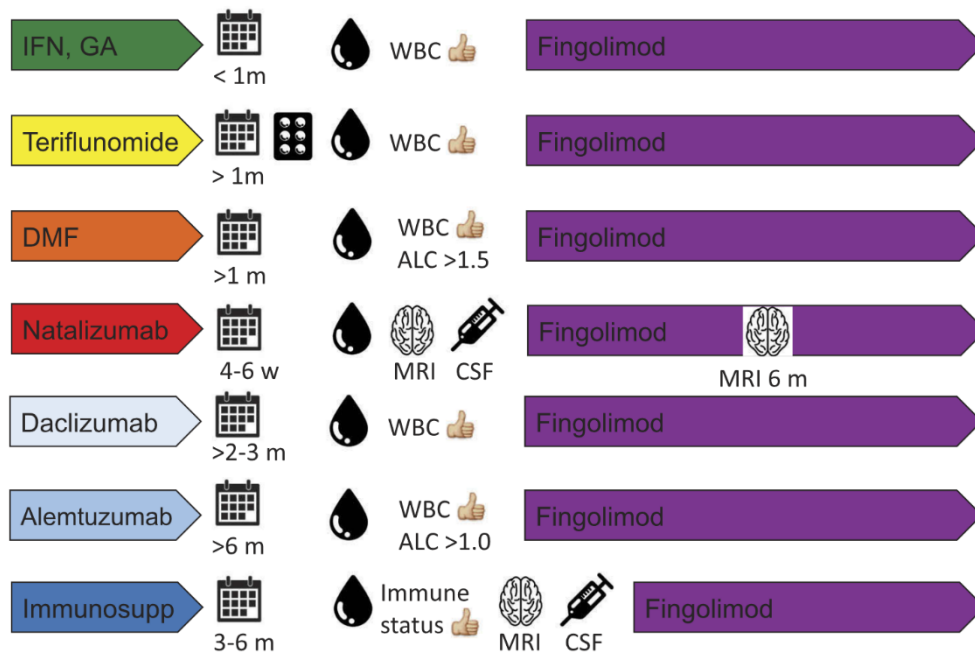
relativement jeunes, ce qui est une caractéristique pronostique favorable (Kronbichler et al., 2020 ; Oran et Topol, 2020). Il convient de noter que des articles récents ont souligné que les cas asymptomatiques sont plus fréquemment jeunes et de sexe féminin (Meng et al., 2020 ; Peckham et al., 2020). Jusqu'à présent, l'utilisation du fingolimod ne semble pas exposer les personnes à un risque particulier d'évolution défavorable de la COVID-19. À l'inverse, le fingolimod pourrait même avoir un effet protecteur contre le SARS-CoV-2, en améliorant l'intégrité des cellules endothéliales pulmonaires et en prévenant la tempête de cytokines réactives grâce à l'immunosuppression modérée (Ramanathan et al., 2020). Une étude exploratoire visant à évaluer l'efficacité du fingolimod contre la COVID-19 est en cours (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280588>).

De plus, malgré la faible circulation des lymphocytes, chez les patients immunodéprimés sous fingolimod, les cellules T et B des ganglions lymphatiques peuvent rapidement se développer et déclencher une réponse immunitaire efficace qui favorise la guérison de la COVID-19 après l'arrêt du médicament (Chiarini et al., 2020). Il convient de noter qu'après l'arrêt du fingolimod, il existe un risque de rechute de la SEP en raison d'un effet « rebond » (Barry et al., 2019), c'est pourquoi une suspension prolongée du traitement par fingolimod doit être évitée.

Sur la base des expériences rapportées ci-dessus, le traitement par fingolimod est probablement un traitement sans danger pendant l'épidémie de COVID-19. Bien que nous puissions affirmer que la poursuite du fingolimod dans tous les cas de COVID-19 serait raisonnable, un article très récent a rapporté que l'apparition des symptômes de la COVID-19 pourrait être retardée jusqu'à 4 jours (entre 3 et 5) chez les individus asymptomatiques positifs au SARS-CoV2 par écouvillonnage (Arons et al., 2020). Ainsi, conformément à la déclaration de consensus internationale (Amor et al., 2020 ; Giovannoni et al., 2020), le fingolimod doit être poursuivi chez les patients

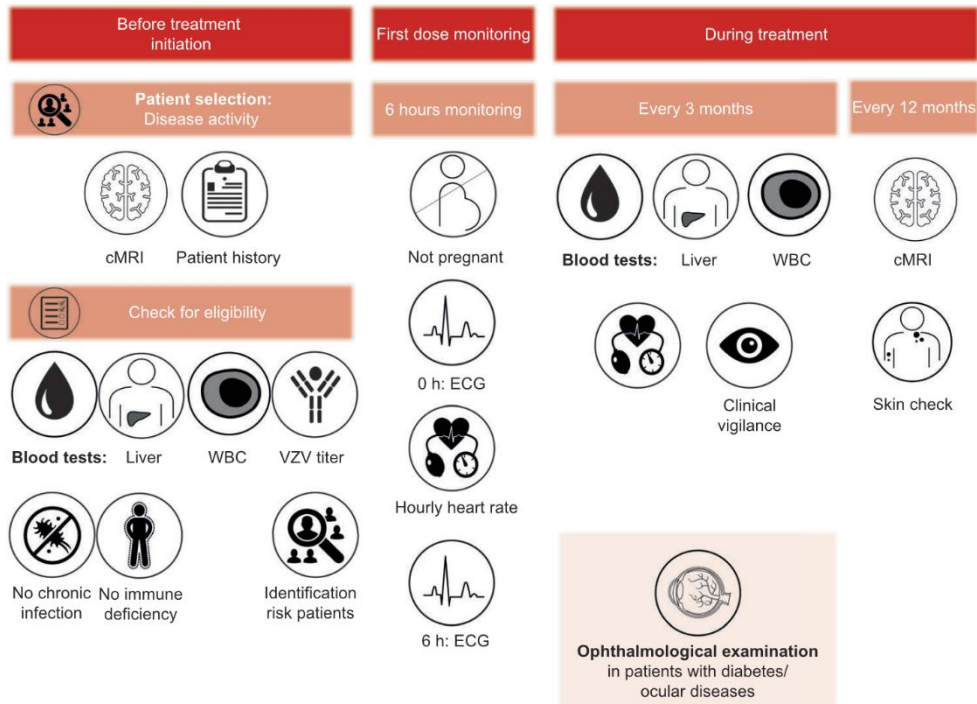
atteints de SEP mais peut être arrêté dans les cas confirmés de SARS-CoV2. (106)

## XI. Gestion en pratique de l'initiation du traitement par fingolimod et du switch thérapeutique d'un autre traitement de fond vers fingolimod :

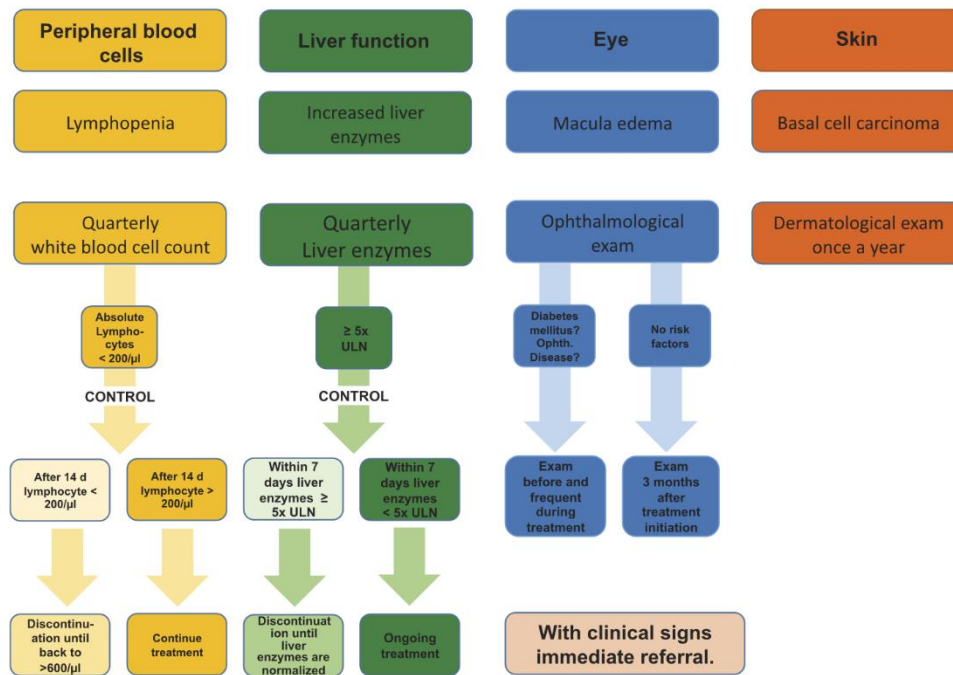


**Figure 31. Passage au traitement par fingolimod après une précédente utilisation d'un autre traitement immunomodulateur. En fonction du traitement précédent, différentes périodes de sevrage sont nécessaires. Les tests de laboratoire doivent documenter le nombre de globules blancs (WBC) normalisé avant l'initiation du fingolimod. Numération absolue des lymphocytes (ALC). Après utilisation du tériflunomide, un lavage doit être effectué avec de la cholestyramine. Après l'utilisation du natalizumab ou d'un immunosuppresseur, une IRM et une analyse du LCR sont recommandées pour exclure la LEMP. w : semaine ; m : mois ; BL : ligne de base.**

(5)



**Figure 32. Schéma de prise en charge pendant le traitement par fingolimod. Un entretien clinique, une prise de sang, un test VZV-IgG, une IRM et l'identification de tout risque doivent être effectués avant l'initiation du fingolimod. Lors de la visite initiale, une surveillance de 6 heures est obligatoire. Un test de grossesse doit être effectué avant le début du traitement. Des visites de suivi doivent avoir lieu tous les trois mois. Une IRM et un contrôle cutané sont recommandés une fois par an. (5)**



**Figure 33. Gestion des événements indésirables pertinents pendant le fingolimod. Une évaluation distincte de la formule sanguine complète, des enzymes hépatiques, ainsi qu'un examen ophtalmologique et dermatologique sont recommandés pendant le traitement par fingolimod. La procédure de gestion en cas de changements pertinents est décrite. (5)**

## XII. Rapport coût-efficacité :

Une nouvelle analyse réelle suggère un bénéfice clinique pour l'escalade thérapeutique vers le natalizumab par rapport au fingolimod, sur la base de résultats d'efficacité comparatifs, se traduisant par une qualité supérieure des années de vie ajustées et des coûts inférieurs pour les patients britanniques répondant de manière inadéquate aux thérapies à base d'interféron, d'acétate de glatiramère, de diméthyle fumarate et de tériflunomide. (107) Le natalizumab domine le fingolimod en termes de coût supplémentaire par poussée évitée, car il est moins coûteux et plus efficace. (108) Mais selon une étude menée en Suède, le fingolimod est moins coûteux que le

natalizumab pour le traitement de la SEP-RR. (109)

Les trois thérapies orales (fingolimod, tériflunomide et diméthyle fumarate) ont été privilégiées dans l'analyse coût-efficacité. Parmi les quatre TIM (fingolimod, tériflunomide, diméthyle fumarate et interféron (IFN)-b1a intramusculaire (IM)), le diméthyle fumarate était le traitement dominant pour gérer la SEP-RR. Outre le diméthyle fumarate, le tériflunomide était le traitement le plus rentable par rapport à l'IFN-b1a IM, avec un rapport coût-efficacité différentiel (ICER) de 7 115 \$ US. (110) Les comprimés de cladribine sont un traitement rentable, par rapport au fingolimod, pour le traitement de la SEP-RR avec une activité élevée de la maladie. (111)

L'analyse actuelle de minimisation des coûts démontre que, du point de vue du système de santé néerlandais, le traitement des patients atteints de SEP-RR active avec l'alemtuzumab entraîne des économies de coûts par rapport aux alternatives de deuxième intention, le fingolimod et le natalizumab, environ 3 ans après le début du traitement. Après 5 ans, les économies réalisées grâce à l'alemtuzumab sont estimées à 30 000 € par rapport au fingolimod et à 43 000 € par rapport au natalizumab. (112) Chez les patients naïfs de traitement, l'alemtuzumab est associé à des coûts de 132 663 € et 5,25 QALY (Année de vie ajustée en fonction de la qualité) sur un horizon temporel de 10 ans. Les coûts de l'interféron bêta SC s'élèvent à 164 159 euros et génèrent 4,85 QALY. De plus, chez les patients prétraités, l'alemtuzumab a dominé les comparateurs en accumulant des QALY totales plus élevées (4,88) et des coûts totaux inférieurs (137 409 €) par rapport à l'interféron bêta-1a (200 133 €), au fingolimod (240 903 €) et au natalizumab (247 758 €). (113)

Au Maroc, le prix public de vente du fingolimod (Gilenya® 0.5 mg, boîte de 28 gélules) est de 15588.00 dhs selon le site 'Medicament.ma' (tableau 12).

**Tableau 12. Prix annuel approximatif des différents traitements de fond de la SEP au Maroc :**

Traitement	Prix annuel
Rituximab	19 500 Dh/an
Natalizumab	221 600 Dh/an
Ofatumumab	136 000 Dh/an
Ocrelizumab	84 200 Dh/an
Fingolimod	202 600 Dh/an

### **XIII. Biosimilaires :**

Le fingolimod est une substance active puissante et, sur la base des données des essais cliniques, est utilisé à de très faibles doses (0,5 mg une fois par jour). Les paramètres critiques pour garantir la cohérence d'un lot à l'autre et, par conséquent, la qualité et les performances du produit sont l'uniformité du mélange et du contenu. L'uniformité des unités de dosage dans un lot, en ce qui concerne le composé actif, est souvent critique pour la sécurité et l'efficacité des unités de dosage. Dans le fingolimod princeps, cet objectif a été atteint grâce à une sélection minutieuse des excipients, de la taille des particules du médicament et à un processus robuste de mélange et d'encapsulation. Dans le produit générique abordé ici, l'uniformité du contenu avait une valeur d'acceptation de 14,4 %. Bien que cela corresponde de peu à la valeur d'acceptation de l'uniformité du contenu de  $\leq 15,0$  %, cela indique une variabilité élevée d'une capsule à l'autre. Le dosage individuel variait de 86,4 % à 97,0 %. En résumé, tout fabricant de fingolimod générique devrait se conformer pleinement à tous les aspects de l'évaluation de la qualité et de la fabrication pour garantir les

éléments essentiels attendus d'efficacité et de sécurité. Un processus de fabrication potentiellement non contrôlé ou différent peut entraîner : 1) une mauvaise reproductibilité d'un lot à l'autre (quantité précise et constante de chaque ingrédient dans chaque capsule) et 2) une qualité inférieure. Un tel produit générique ne serait pas identique au fingolimod princeps et pourrait ne pas être efficace ou avoir un impact différent sur la sécurité des patients atteints de SEP. Étant donné qu'une disparité de biodisponibilité peut exister entre les médicaments jugés bio-équivalents selon les lignes directrices actuelles, la surveillance des copies dès la première dose, qui n'est actuellement pas requise pour leur approbation, permettrait de mieux garantir leur sécurité. (114)

La tolérabilité, le taux de rétention et probablement l'efficacité du fingolimod générique semblent inférieurs à ceux du Gilenya® original. (115)

#### **XIV. Forces et limites de l'étude :**

La force de notre étude se résumait en étant :

Parmi les premières études, à notre connaissance, sur le plan national, s'intéressant au fingolimod.

Une étude visant à évaluer nos pratiques en situation réelle de prescription.

Elle comportait néanmoins quelques limites :

Il s'agissait d'une étude rétrospective, sujette au biais de sélection.

La population est uniquement hospitalière, ce qui est possiblement à l'origine d'un biais de sélection. On pouvait penser qu'une population hospitalière sera « plus grave ».

Nous n'avons malheureusement pas systématiquement d'IRM cérébrale datant d'au moins de 6 mois après l'instauration du traitement par fingolimod. En effet, les demandes d'IRM étaient grandissantes, à l'origine d'un délai d'autant plus important.

Une autre limitation était le petit nombre de patients dans notre série.

Enfin, nous n'avions pas fait de comparaison entre deux bras. Nous pensons que ça devrait être vérifié par des études comparatives, par la suite.

## **XV. Recommandations :**

A l'issu de notre travail, nous nous permettons de proposer des recommandations/ perspectives qui semblent pertinentes. Nous devons :

Mettre en place des études double bras double aveugle pour prouver l'efficacité du fingolimod, non due à un effet placebo.

Compléter par des études comparatives avec des traitement de 2ème ligne, notamment le natalizumab ou l'ocrelizumab.

Encourager une instauration précoce du fingolimod dans la prise en charge des formes sévères cliniquement et/ou radiologiquement de la SEP.





# RÉSUMÉ



## Résumé

**Introduction :** La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central (SNC) d'origine auto-immune, et la principale cause de handicap neurologique non traumatique chez les jeunes adultes. L'arsenal thérapeutique ne cesse de s'enrichir, notamment avec l'arrivée de nouvelles molécules avec une efficacité et tolérance meilleures qui vont, à terme, probablement améliorer la stratégie thérapeutique.

**Objectif :** Evaluer les particularités épidémiologiques, cliniques, radiologiques et évolutives, ainsi que les données d'efficacité, de sécurité et de tolérance des patients atteints de la SEP, ayant été mis sous fingolimod.

**Matériels et Méthodes :** Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive s'intéressant aux aspects cliniques, biologiques, radiologiques et évolutives des patients présentant une SEP, ayant eu recours à un traitement par fingolimod durant au moins 6 mois, suivis dans le service de neurologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech sur une période de 11 ans (2013–2024).

**Résultats :** Le nombre de patients correspondant aux critères d'inclusion retenus était de 17 patients, dont 76% étaient de sexe féminin. L'âge moyen de début des symptômes était de 34,4 ans, tandis que l'âge du diagnostic était de 40,5 ans. Les signes fonctionnels inauguraux étaient dominés par le déficit moteur (65%), suivi par les troubles visuels (47%). Par ailleurs, la forme évolutive majoritaire était la sclérose en plaques rémittente-récurrente avec 82% de nos patients, suivie de la forme secondairement progressive avec 18%. A 6 mois de traitement, il existait une réduction significative du nombre de poussées (97,6%), mais avec une augmentation minime du score du handicap EDSS (6,25%) dans notre population. De plus, 90% des patients présentaient une stabilisation de la charge lésionnelle à l'IRM après 6 mois de traite-

ment. Aucun effet secondaire n'a été retrouvé dans notre groupe de patients.

**Discussion :** A travers cette étude, nous avons constaté une concordance globale du profil de nos patients avec les autres séries de la littérature, en termes de données épidémiologiques, cliniques, paracliniques et évolutives. Ainsi, le fingolimod s'est avéré bien efficace surtout chez les patients ne répondant pas bien à d'autres traitements de première ligne, ou chez ceux qui présentent d'emblée des formes très actives de SEP récurrente. Fingolimod présente un bon profil de sécurité et tolérance.

**Conclusion :** Notre étude montre une efficacité clinique du fingolimod à 6 mois de traitement, avec un bon profil de sécurité et tolérance.

## Summary

**Introduction:** Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune inflammatory demyelinating disease of the central nervous system (CNS) and the main cause of non-traumatic neurological disability in young adults. The therapeutic arsenal continues to grow, particularly with the arrival of new molecules with better efficacy and tolerance that will, in the long term, probably improve the therapeutic strategy.

**Objective:** To evaluate the epidemiological, clinical, radiological and evolutionary particularities, as well as the efficacy, safety and tolerance data of patients with MS who have been treated with fingolimod.

**Materials and Methods:** This was a descriptive retrospective study focusing on the clinical, biological, radiological and evolutionary aspects of patients with MS, who had used fingolimod treatment for at least 6 months, followed in the neurology department of the Avicenne military hospital in Marrakesh over a period of 11 years (2013–2024).

**Results:** The number of patients corresponding to the inclusion criteria was 17 patients, 76% of whom were female. The mean age of onset of symptoms was 34.4 years, while the age of diagnosis was 40.5 years. The inaugural functional signs were dominated by motor deficit (65%), followed by visual disturbances (47%). In addition, the majority clinical form was relapsing–remitting multiple sclerosis with 82% of our patients, followed by the secondarily progressive form with 18%. At 6 months of treatment, there was a significant reduction in the number of relapses (97.6%), but with a minimal increase in the EDSS disability score (6.25%) in our population. In addition, 90% of patients had a stabilization of the lesion load on MRI after 6 months of treatment. No side effects were found in our group of patients.

**Discussion:** Through this study, we found an overall concordance of the profile

of our patients with other series in the literature, in terms of epidemiological, clinical, paraclinical and evolutionary data. Thus, fingolimod proved to be effective especially in patients who did not respond well to other first-line treatments, or in those who immediately present very active forms of relapsing MS. Fingolimod has a good safety and tolerance profile.

**Conclusion:** Our study shows a clinical efficacy of fingolimod at 6 months of treatment, with a good safety and tolerability profile.

## ملخص

**مقدمة:** التصلب اللويحي هو مرض التهابي مناعي ذاتي مزيل للميالين في الجهاز العصبي المركزي والسبب الرئيسي للإعاقة الحركية المكتسبة لدى الشباب. تستمر الترسانة العلاجية في النمو، لا سيما مع وصول أدوية جديدة ذات فعالية أفضل والتي من شأنها، على المدى الطويل، تحسين الاستراتيجية العلاجية.

**الهدف:** تقييم الخصائص الوبائية والسرييرية والإشعاعية والتطورية، بالإضافة إلى بيانات الفعالية والسلامة والتحمل للمرضى الذين يعانون من مرض التصلب اللويحي الذين تم علاجهم بفنجوليمود.

**المواد والطرق:** كانت هذه دراسة وصفية بأثر رجعي ركزت على الجوانب السرييرية والبيولوجية والإشعاعية والتطورية للمرضى الذين يعانون من مرض التصلب اللويحي، الذين استخدموا علاج فنجوليمود لمدة 6 أشهر على الأقل، وتمت متابعتهم في قسم الأمراض العصبية بمستشفى ابن سينا العسكري في مراكش على مدى أكثر من 6 أشهر، لمدة 11 سنة (2013-2024).

**النتائج:** كان عدد المرضى المطابقين لمعايير الاشتمال 17 مريضاً، 76% منهم من الإناث. وكان متوسط عمر ظهور الأعراض 34.4 سنة، في حين كان عمر التشخيص 40.5 سنة. سيطر على العلامات الوظيفية الافتتاحية العجز الحركي (65%)، يليه الاضطرابات البصرية (47%). بالإضافة إلى ذلك، كان الشكل السرييري للأغلبية هو التصلب اللويحي الانتكاسي بنسبة 82% من مرضانا، يليه الشكل التقدمي الثانوي بنسبة 18%. بعد 6 أشهر من العلاج، كان هناك انخفاض كبير في عدد الانتكاسات (97.6%)، ولكن مع زيادة طفيفة في درجة العجز EDSS (6.25%). بالإضافة إلى ذلك، حصل 90% من المرضى على استقرار حجم الأفة على التصوير بالرنين المغناطيسي بعد 6 أشهر من العلاج. لم يتم العثور على أي آثار جانبية في مجموعتنا من المرضى.

**المناقشة:** من خلال هذه الدراسة، وجدنا توافقاً عاماً لملف مرضانا مع سلاسل أخرى في الأدبيات، من حيث البيانات الوبائية والسرييرية والتطورية. وهكذا، أثبت فنجوليمود فعاليته خاصة في المرضى الذين لم يستجيبوا بشكل جيد لعلاجات الخط الأول الأخرى، أو في أولئك الذين يظهرون على الفور أشكالاً نشطة جداً من مرض التصلب اللويحي الانتكاسي. يتمتع فنجوليمود بملف تعريف جيد للسلامة والتحمل.

**الخلاصة:** أظهرت دراستنا فعالية سرييرية لفنجوليمود بعد 6 أشهر من العلاج، مع ملف تعريف جيد للسلامة والتحمل.



## ANNEXE 1 : Fiche d'exploitation :

### I. IDENTITE :

- ♣ Nom : \_\_\_\_\_ ♣ Prénom : \_\_\_\_\_
- ♣ IP : \_\_\_\_\_
- ♣ Sexe : \_\_\_\_\_ F  / M
- ♣ Age : \_\_\_\_\_
- ♣ Adresse : \_\_\_\_\_
- ♣ Téléphone : \_\_\_\_\_
- ♣ Etat matrimonial : Célibataire  Ma- Di- Veuf(  
rié(e)  vorcé(e)  ve)
- ♣ Nombre d'enfants : \_\_\_\_\_
- ♣ Profession : Sans profes- Actif Arrêt de travail   
sion
- ♣ Couverture sanitaire : Non  Oui Laquelle ? :

### II. ANTECEDENTS :

- ♣ Antécédents médicaux :
- Diabète : Oui  Non
  - Maladies cardiovasculaires : Oui  Non
  - Affections respiratoires : Oui  Non
  - Affections neurologiques : Oui  Non
  - Allergie : Oui  Non
  - Maladies de système : Oui  Non
  - Autres : \_\_\_\_\_



– Habitudes toxiques :

+ Tabac : Oui  Non

+ Alcool : Oui  Non

+ Cannabis : Oui  Non

+ Drogues : Oui  Non

♣ Antécédents chirurgicaux : Oui  Non

Si oui :

♣ Antécédents gynéco-obstétricaux :

– Contraception : Oui  Non

– Grossesse : Oui  Non

– Autres :

♣ Antécédents familiaux :

– Consanguinité : Oui  Non

– ATCD de SEP : Oui  Non

– Affection auto-immune : Oui  Non

– Autres :

### III. *CONTEXTE CLINIQUE* :

♣ Age lors du diagnostic de la sclérose en plaques :

♣ Symptômes révélateurs :

– Troubles moteurs : Hémiparésie  Tétraparésie  Paraparésie  Mono-  
parésie

– Baisse de l'acuité visuelle : Oui  Non

– Troubles sensitifs : Oui  Non

- Atteinte des nerfs crâniens: Oui  Non
- Atteinte cérébelleuse: Oui  Non
- Vertiges : Oui  Non
- Troubles sphinctériens : Oui  Non
- Troubles sexuels : Oui  Non
- Troubles psychiatriques : Oui  Non

Si oui, lesquels ?

- Autres :

♣ Forme clinique :

Rémittente-récurrente       Secondairement progressive       Primaire progressive

♣ Nombre de poussées avant le début du traitement par fingolimod :

♣ La symptomatologie avant le début du traitement par fingolimod :

- Troubles moteurs :    Hémiparésie     Tétraparésie     Paraparésie     Mono-parésie

- Baisse de l'acuité visuelle :      Oui       Non

- Troubles sensitifs :      Oui       Non

- Atteinte des nerfs crâniens:      Oui       Non

- Atteinte cérébelleuse:      Oui       Non

- Vertiges :      Oui       Non

- Troubles sphinctériens :      Oui       Non

- Troubles sexuels :      Oui       Non

- Troubles psychiatriques :      Oui       Non

Si oui, lequel ?

- Autres :

♣ Conclusion de l'examen neurologique complet (syndrome) :

- Syndrome pyramidal : Oui  Non
- Syndrome cérébelleux : Oui  Non
- Syndrome vestibulaire : Oui  Non
- Syndrome ataxo-spasmodique : Oui  Non
- Syndrome cordonal postérieur : Oui  Non
- Névrite optique rétro-bulbaire : Oui  Non
- Atteinte du tronc cérébral : Oui  Non
- Atteinte médullaire : Oui  Non
- Autre :

Degré d'handicap EDSS au début du traitement par fingolimod :

**IV. EXAMENS PARA-CLINIQUES :**

♣ IRM cérébrale avant le début du traitement par fingolimod :

- Normale :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
- Si IRM anormale :		
+ Quantifier la charge lésionnelle :	Faible <input type="checkbox"/>	Moyenne <input type="checkbox"/> Importante <input type="checkbox"/>
+ Topographie des lésions :	Sus-tentorielle <input type="checkbox"/>	Sous-tentorielle <input type="checkbox"/>
+ Présence d'atrophie :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
+ Prise de contraste des lésions	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

♣ IRM médullaire avant le début du traitement par fingolimod :

- Normale :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
- Si IRM anormale :		

+ Quantifier la charge lésionnelle :	Faible <input type="checkbox"/>	Moyenne <input type="checkbox"/> Importante <input type="checkbox"/>
+ Présence d'atrophie :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
+ Prise de contraste des lésions :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Ponction lombaire : normale	Oui <input type="checkbox"/>	
- Si PL anormale : Caractéristiques :		
- Présence de bandes oligoclonales :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
PEV : Normaux <input type="checkbox"/>	Anormaux <input type="checkbox"/>	Non faits <input type="checkbox"/>

V. *TRAITEMENT :*

♣ Type de traitement déjà reçu :

- Traitement de première ligne :

+ Interférons bêta : Avonex®  Rebif®  Bétaféron®  Extavia®  Plegridy®

+ Acétate de glatiramère Copaxone®

+ Tériflunomide Aubagio®

⇒ Hors AMM :

Azathioprine Imurel®

Mycophénolate mofétil CellCept®

Methotrexate®

- Durée des traitements de première ligne :

- Traitement de seconde ligne :

Natalizumab Tysabri®

Rituximab Mabthera®

Alemtuzumab Lemtrada®

Ocrelizumab Ocrevus®

Dacilizumab Zinbryta®

- Durée des traitements de seconde ligne :

- Traitement de troisième ligne :

Mitoxantrone Elsep®  Novantrone®

⇒ Hors AMM :

Cyclophosphamide Endoxan®

Durée des traitements de troisième ligne :

♣ Mise sous fingolimod :

- En 1<sup>ère</sup> intention : Oui  Non

+ Si oui, pourquoi ?

- Notion de changement du traitement : Oui  Non

+ Si oui, pourquoi ?

- Augmentation des poussées

- Changement de la forme de la SEP

- Augmentation de la charge lésionnelle

- Intolérance au traitement

- Modalités du traitement

- Couverture sanitaire

- Désir du patient

♣ Durée de la maladie avant le traitement par fingolimod :

♣ Durée du traitement par fingolimod :

## VI. EVOLUTION SOUS FINGOLIMOD :

♣ Nombre de poussées après 6 mois de traitement :

♣ Type de poussées :

♣ Degré d'handicap EDSS durant 6 mois sous fingolimod :

- Après 1 mois du traitement :
- Après 2 mois du traitement :
- Après 3 mois du traitement :
- Après 4 mois du traitement :
- Après 5 mois du traitement :
- Après 6 mois du traitement :

♣ IRM cérébrale après 6 mois du traitement par fingolimod :

- Quantifier la charge lésionnelle :

Augmentation                       Réduction                       Disparition

- Prise de contraste des lésions :                      Oui                       Non

♣ IRM médullaire après 6 mois du traitement par fingolimod :

- Quantifier la charge lésionnelle :

Augmentation                       Réduction                       Disparition

- Prise de contraste des lésions :                      Oui                       Non

♣ Effets secondaires :

- Décès :                      Oui                       Non
- Infections :                      Oui                       Non
- Bradycardie :                      Oui                       Non
- Œdème maculaire :                      Oui                       Non
- Atteinte hépatique :                      Oui                       Non

□

- Autres :

**ANNEXE 2 : Critères diagnostiques de Sclérose en Plaques de McDonald 2005**

	<b>PRÉSENTATION CLINIQUE</b>	<b>DONNÉES SUPPLÉMENTAIRES NÉCESSAIRES AU DIAGNOSTIC</b>
Forme rémittente	≥ 2 poussées ≥ 2 lésions cliniques	Aucune
	≥ 2 poussées 1 lésions cliniques	Dissémination spatiale démontrée par IRM ou 2 lésions IRM + LCS+ OU Attendre nouvelle poussée dans un site différent
	1 poussée ≥ 2 lésions cliniques	Dissémination temporelle démontrée par IRM OU deuxième poussée
	1 poussée 1 lésions cliniques (forme mono symptomatique, syndrome clinique isolé)	Dissémination spatiale démontrée par IRM ou 2 lésions IRM + LCS+ ET dissémination temporelle démontrée par IRM ou deuxième poussée
Forme progressive primaire	Progression insidieuse évocatrice de SEP sur au moins 1 an	LCS+ ET dissémination spatiale démontrée par 1) ≥9 lésions cérébrales T2 ou 2) ≥2 lésions médullaires ou 3) 4-8 lésions cérébrales et 1 lésion médullaire ou PEV anormaux et 4-8 lésions cérébrales ou <4 lésions cérébrales et 1 lésion médullaire ET dissémination temporelle démontré par IRM ou progression continue pendant un an

Référence: Polman CH, Reingold SC, Edan G et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. Ann Neurol 2005;58:840-6

**ANNEXE 3 : Critères diagnostiques de sclérose en plaques de McDonald 2010**

	CRITÈRES DE DISSÉMINATION SPATIALE	CRITÈRES DE DISSÉMINATION TEMPORELLE
Forme rémittente	≥ 1 lésion T2 silencieuse dans ≥ 2 zones spécifiques (périventriculaire, juxtacorticale, FCP, moelle épinière)	Une nouvelle lésion T2 en IRM sur l'IRM à 3 mois de l'IRM initiale Ou une lésion silencieuse réhaussée par le gadolinium
Forme progressive primaire	2 des 3 items suivants: A) ≥ 1 lésion T2 silencieuse dans ≥ 1 zone spécifique (périventriculaire, juxtacorticale, FCP, moelle épinière) B) ≥ 2 lésions S T2 dans la moelle épinière C) Présence dans le LCS de bandes oligoclonales ou d'une augmentation de l'index IgG	Au moins un an de progression clinique

Référence: Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol 2011;69:292-302.



**ANNEXE 4 : Les critères de McDonald (Polman. 2011) révisés en 2017 :**

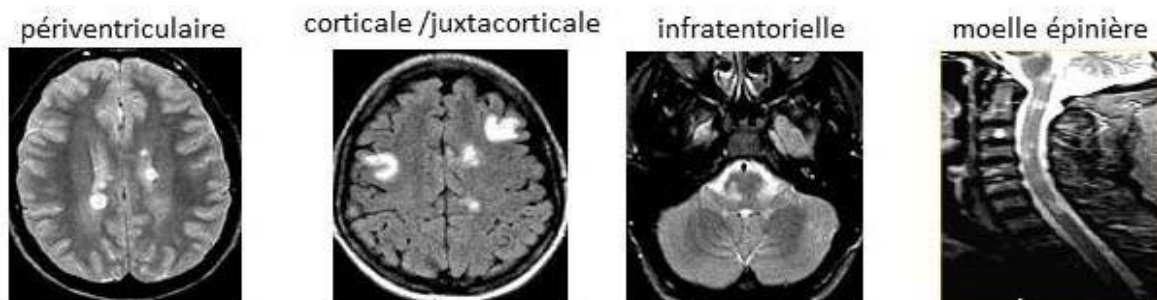
Les modifications qui y ont été ajoutées :

Chez un patient ayant une présentation typique de CIS et remplissant les critères cliniques ou IRM de DIS (dissémination dans l'espace), sans meilleure explication pour la présentation clinique, la présence de BOC (bandes oligoclonales) spécifiques dans le LCR permet de faire le diagnostic de SEP. Cet élément est ainsi ajouté aux critères McDonald de 2010.

- 1- Les lésions IRM symptomatiques et asymptomatiques peuvent être pris en compte pour déterminer la DIS (dissémination dans l'espace) et la DIT (dissémination dans l'espace), alors que dans les critères de 2010, la lésion symptomatique chez un patient présentant une atteinte clinique du tronc cérébral ou de la moelle ne pouvait pas être prise en compte comme preuve de la DIS ou DIT dans les critères de 2010.
- 2- Les lésions corticales et juxtacorticales peuvent être utilisés pour établir les critères IRM de DIS, contrairement aux critères de 2010.
- 3- Les critères diagnostiques pour les SEP progressives d'emblée sont les mêmes en 2017 qu'en 2010 en dehors de celles suscitées.
- 4- Au moment du diagnostic, une forme clinique évolutive devrait être précisée et périodiquement réévaluée en fonction des informations accumulées.

**Tableau 13. Les critères de Mac Donald (Polman. 2011) révisés en 2017 :**

<b>McDONALD 2017 – DÉBUT À POUSSÉE</b>	
Présentation clinique	Données supplémentaires nécessaires pour le diagnostic de SEP
≥2 poussées cliniques et preuve clinique objective de ≥2 lésions	Aucune
≥2 poussées cliniques et preuve clinique objective d'une lésion	DIS démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC OU par IRM
1 poussée clinique et preuve clinique objective de ≥2 lésions	DIT démontrée par une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU BOC spécifiques du LCR
1 poussée clinique et preuve clinique objective d'une lésion	DIS démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC OU par IRM  DIT démontrée par une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU BOC spécifiques du LCR



DIS : ≥1 lésion T2 dans ≥ 2 localisations

**Figure 34. Présentation radiologique des critères de Mac Donald (Polman 2011) révisés en 2017.**

- • Les modifications par rapport aux critères de 2010 :
  - Pas de distinction entre lésions symptomatiques et asymptomatiques
  - Les lésions corticales et juxta corticales peuvent être utilisées.
- La Dissémination temporel à l'IRM peut être démontrée par :
  - la présence simultanée de lésions rehaussées et non rehaussées par le gadolinium à n'importe quel moment
  - OU par une nouvelle lésion hyperintense T2 ou une lésion rehaussée par le gadolinium sur une IRM de suivi, en comparaison à un examen de référence, indépendamment du moment de la réalisation de cette IRM de référence.
- + Les modifications par rapport aux critères de 2010 :

Par rapport aux critères de 2010, il n'y plus de distinction entre les lésions symptomatiques et asymptomatiques.

+ Critères de McDonald 2017 de la SEP progressive d'emblée :

Une SEP progressive d'emblée peut être diagnostiquée par :

- $\geq 1$  an de progression du handicap (déterminé rétrospectivement ou prospectivement) libre de poussée clinique
  - Plus de 2 des 3 critères suivants:
    - $\geq 1$  Lésion hyper-T2 dans  $\geq 1$  localisation cérébrale caractéristique de la SEP (périventriculaire, corticale/juxta corticale ou infratentorielle).
    - $\geq 2$  lésions hyper-T2 dans la moelle épinière.
- • Démonstration de la présence de BOC dans le LCR.

ANNEXE 5 : Expanded Disability Status Scale (EDSS) :

Tableau 14. Echelle de cotation du handicap : Expanded Disability Status Scale (EDSS) :

Cota- tion	Caractéristiques
0.0	Examen neurologique normal (tous scores à 0).
1.0	Absence de l'handicap fonctionnel, signes minimales (score 1) d'atteinte d'une des fonctions.
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales (score 1) d'atteinte d'au moins 2 fonctions.
2.0	Handicap fonctionnel minimal dans une des fonctions (1 fonction, score 2 ; les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap fonctionnel minimal dans 2 fonctions (2 fonctions, score ; les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap fonctionnel modéré dans une fonction ou atteinte minimale de 3 ou 4 fonctions, mais malade totalement ambulateur (1 fonction score 3, les autres 0 ou 1 ; ou 3 ou 4 fonctions score 2 ; les autres 0 ou 1).
3.5	Totalement ambulateur ; comme 3.0, mais atteintes combinées différentes (1 fonction score 3 et 1 ou 2 score 2, ou 2 fonctions score 3 ; ou 5 fonctions score 2 ; les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12 h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 fonction à 4, les autres 0 ou 1, ou atteinte combinée de plusieurs fonctions à des scores inférieurs à 4, mais supérieurs à ceux notés en 3.5. Le patient peut marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minimale, handicap relativement sévère : 1 fonction à 4, les autres à 0 ou 1, ou atteinte combinée de plusieurs fonctions à des scores inférieurs à 4, mais supérieurs à ceux notés en 3.5. Le patient peut marcher sans aide ni repos 300 m environ.
5.0	Peut marcher seul 200 m sans aide ni repos, handicap fonctionnel suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale ; en général une fonction à 5, les autres 0 ou 1, ou combinaisons diverses supérieures à 4.5
5.5	Peut marcher 100 m seul, sans aide ni repos ; handicap fonctionnel suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale.

Cotation	Caractéristiques
6.0	Aide unilatérale (cane, cane anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire.
6.5	Aide permanente et bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) pour marcher 20 m sans s'arrêter.
7.0	Ne peut marcher plus de 5 m avec aide; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue seul le transfert, est en fauteuil roulant au moins 12 h par jour.
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil; ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique.
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras.
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée; garde un usage partiel des membres supérieurs; conserve quelques fonctions élémentaires.
9.0	Patient grabataire; ne pouvant que communiquer et manger.
9.5	Patient totalement impotent; ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer.
10.0	Décès lié à la SEP.

**ANNEXE 6 : Détails de la cotation des paramètres fonctionnels de l'échelle EDSS :**

**I. Fonction pyramidale**

- 0. Normale
- 1. Perturbée sans handicap
- 2. Handicap minimal
- 3. Paraparésie ou hémiparésie faible/modérée; monoparésie sévère
- 4. Paraparésie ou hémiparésie marquée; quadriparésie modérée; ou monoplégie
- 5. Paraplégie, hémiplégie ou quadriparésie marquée
- 6. Quadriplégie
- V. Inconnue

**II. Fonction cérébelleuse**

- 0. Normale
- 1. Perturbée sans handicap
- 2. Ataxie débutante
- 3. Ataxie du tronc ou d'un membre modérée
- 4. Ataxie sévère touchant tous les membres
- 5. L'ataxie ne permet plus la réalisation de mouvements coordonnés
- V. Inconnue

### III. Fonction du tronc cérébral

0. Normale
1. Examen anormal, pas de gêne fonctionnelle
2. Nystagmus modéré ou autre handicap modéré
3. Nystagmus sévère, faiblesse extra-oculaire handicap modéré d'autres nerfs crâniens
4. Dysarthrie ou autre handicap marqué
5. Dans l'impossibilité d'avalier ou de parler
- V. Inconnue

### IV. Fonction sensitive

0. Normale
1. Perception des vibrations ou reconnaissance de figures dessinées sur la peau seulement diminuée
2. Légère diminution de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position, et/ou diminution modérée de la perception des vibrations (ou de figures dessinées) dans 3 ou 4 membres
3. Diminution modérée de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position, et/ou perte de la perception des vibrations dans 1 ou 2 membres ; ou diminution légère de la sensibilité au toucher ou à la douleur dans tous les tests proprioceptifs dans 3 ou 4 membres
4. Diminution marquée de la sensibilité au toucher ou à la douleur ou perte de la perception proprioceptive, isolées ou associées, dans 1 ou 2 membres ; ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou diminution sévère de la perception proprioceptive dans plus de 2 membres.

5. Perte de la sensibilité dans 1 ou 2 membres ; ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou perte de la sensibilité proprioceptive sur la plus grande partie du corps en dessous de la tête

**V. Transit intestinal et fonction urinaire**

0. Normal
  1. Rétention urinaire légère ou rares mictions impérieuses
  2. Rétention urinaire modérée et mictions impérieuses fréquentes ou incontinence urinaire rare ; constipation ou épisodes diarrhéiques
  3. Incontinence urinaire fréquente
  4. Nécessité d'une cathétérisation pratiquement constante
  5. Incontinence urinaire
  6. Perte de la sensibilité en dessous de la tête
- V. Inconnue

**VI. Fonction visuelle**

0. Normale
1. Scotome et/ou acuité visuelle supérieure à 0.7
2. Œil atteint avec scotome ; acuité visuelle comprise entre 0.4 et 0.7
3. Œil atteint avec large scotome , ou diminution modérée du champ visuel mais avec une acuité visuelle maximale (avec correction) de 0.2 ou 0.3
4. Œil le plus atteint avec diminution marquée du champ visuel et acuité visuelle maximum (avec correction) de 0.1 à 0.2 ; ou niveau 3 et acuité maximale de l'autre œil de 0.3 ou moins
5. Œil le plus atteint avec acuité visuelle maximale (correction) inférieure à 0.1 ; ou niveau 4 et acuité visuelle maximale de l'autre œil de 0.3 ou moins



6. Niveau 5 plus acuité visuelle maximale du meilleur œil de 0.3 ou moins

V. Inconnue

**VII. Fonction cérébrale (ou mentale)**

0. Normale

1. Altération isolée de l'humeur (n'interfère pas avec le score DSS)

2. Diminution légère de l'idéation

3. Diminution modérée de l'idéation

4. Diminution marquée de l'idéation ("chronic brain syndrome" modéré)

5. Démence ou "chronic brain syndrome" sévère

V. Inconnue

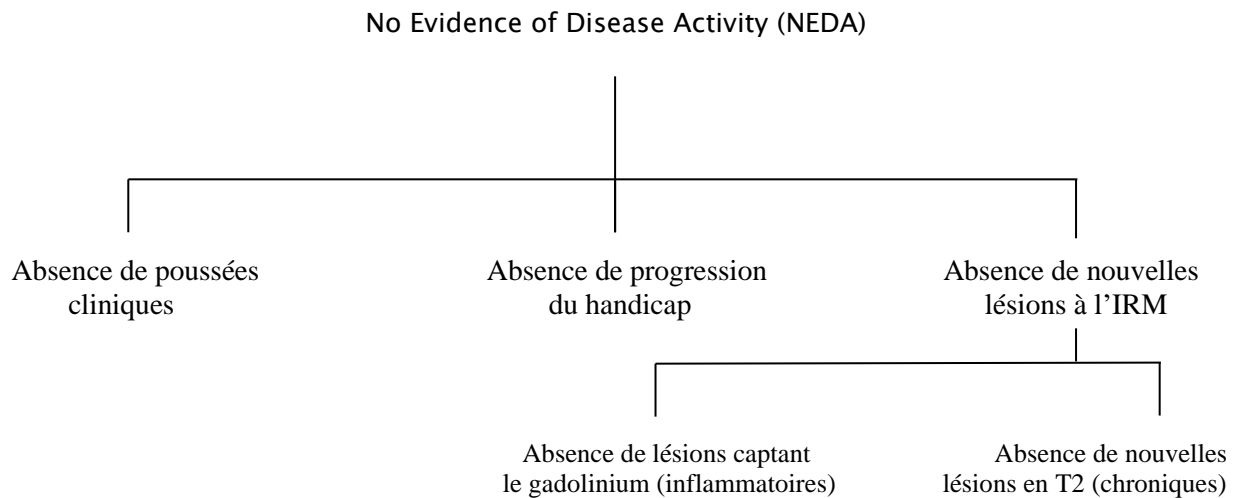
**VIII. Autres fonctions**

0. Pas d'altération

1. Toute autre perturbation neurologique attribuable à la SEP (à spécifier)

V. Inconnue

ANNEXE 7 : No Evidence of Disease Activity (NEDA) :



**Explications des éléments :**

1. **Absence de poussées cliniques** : Pas de nouvelles poussées de la maladie, ce qui signifie une stabilité des symptômes cliniques.
2. **Absence de progression du handicap** : Pas de progression mesurable du handicap sur des échelles comme l'EDSS.
3. **Absence de nouvelles lésions à l'IRM** :
  - **Lésions captant le gadolinium** : marqueurs d'inflammation active.
  - **Nouvelles lésions T2** : signe d'une progression chronique ou de nouvelles atteintes.

**NEDA 2** : Absence de poussées cliniques + Absence de progression du handicap

**NEDA 3** : Absence de poussées cliniques + Absence de progression du handicap + Absence de nouvelles lésions à l'IRM

Pour le NEDA-4, un critère supplémentaire serait ajouté :

- **Réduction de l'atrophie cérébrale** : suivi du volume cérébral pour détecter une éventuelle perte de la substance grise ou blanche, indicateur de progression sous-jacente de la maladie.



# **BIBLIOGRAPHIE**



1. **Haki M, AL-Biati HA, Al-Tameemi ZS, Ali IS, Al-hussaniy HA.**  
Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine (Baltimore)*. 23 févr 2024;103(8):e37297.
2. **Amin M, Hersh CM.**  
Updates and advances in multiple sclerosis neurotherapeutics. *Neurodegener Dis Manag*. févr 2023;13(1):47–70.
3. **Travers BS, Tsang BKT, Barton JL.**  
Multiple sclerosis: Diagnosis, disease-modifying therapy and prognosis. *Aust J Gen Pract*. avr 2022;51(4):199–206.
4. **Hauser SL, Cree BAC.**  
Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med*. déc 2020;133(12):1380–1390.e2.
5. **Thomas K, Proschmann U, Ziemssen T.**  
Fingolimod hydrochloride for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*. 13 oct 2017;18(15):1649–60.
6. **Tonev D, Momchilova A.**  
Therapeutic Plasma Exchange and Multiple Sclerosis Dysregulations: Focus on the Removal of Pathogenic Circulatory Factors and Altering Nerve Growth Factor and Sphingosine-1-Phosphate Plasma Levels. *Curr Issues Mol Biol*. 25 sept 2023;45(10):7749–74.
7. **Sandi D, Kokas Z, Biernacki T, Bencsik K, Klivényi P, Vécsei L.**  
Proteomics in Multiple Sclerosis: The Perspective of the Clinician. *Int J Mol Sci*. janv 2022;23(9):5162.
8. **Danikowski KM, Jayaraman S, Prabhakar BS.**  
Regulatory T cells in multiple sclerosis and myasthenia gravis. *J Neuroinflammation*. 9 juin 2017;14(1):117.
9. **Margoni M, Preziosa P, Filippi M, Rocca MA.**  
Anti-CD20 therapies for multiple sclerosis: current status and future perspectives. *J Neurol*. mars 2022;269(3):1316–34.
10. **DiSano KD, Gilli F, Pachner AR.**  
Memory B Cells in Multiple Sclerosis: Emerging Players in Disease Pathogenesis. *Front Immunol*. 2021;12:676686.
11. **Hao Z, Liu K, Zhou L, Chen P.**  
Precious but convenient means of prevention and treatment: physiological molecular mechanisms of interaction between exercise and motor factors and Alzheimer's disease. *Front Physiol* [Internet]. 8 juin 2023 [cité 21 juill 2024];14. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2023.1193031/full>

**12. Zagon IS, McLaughlin PJ, éditeurs.**

Multiple Sclerosis: Perspectives in Treatment and Pathogenesis [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 [cité 27 juill 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470153/>

**13. Hauser SL, Cree BAC.**

Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med.* déc 2020;133(12):1380–1390.e2.

**14. Hla T, Brinkmann V.**

Sphingosine 1-phosphate (S1P): Physiology and the effects of S1P receptor modulation. *Neurology* [Internet]. 22 févr 2011 [cité 23 juill 2024];76(8\_supplement\_3). Disponible sur: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0b013e31820d5ec1>

**15. Brinkmann V.**

Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease: Mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology. *Pharmacol Ther.* juill 2007;115(1):84–105.

**16. Brinkmann V, Billich A, Baumruker T, Heining P, Schmouder R, Francis G, et al.**

Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov.* nov 2010;9(11):883–97.

**17. Volpi C, Orabona C, Macchiarulo A, Bianchi R, Puccetti P, Grohmann U.**

Preclinical discovery and development of fingolimod for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Discov.* 2 nov 2019;14(11):1199–212.

**18. Jeffery DR, Markowitz CE, Reder AT, Weinstock-Guttman B, Tobias K.**

Fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 1 févr 2011;11(2):165–83.

**19. Mehling M, Johnson TA, Antel J, Kappos L, Bar-Or A.**

Clinical immunology of the sphingosine 1-phosphate receptor modulator fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Neurology.* 22 févr 2011;76(8 Suppl 3):S20–27.

**20. Adachi K, Chiba K.**

FTY720 story. Its discovery and the following accelerated development of sphingosine 1-phosphate receptor agonists as immunomodulators based on reverse pharmacology. *Perspect Med Chem.* 6 sept 2007;1:11–23.

**21. Hla T.**

Physiological and pathological actions of sphingosine 1-phosphate. *Semin Cell Dev Biol.* oct 2004;15(5):513–20.

**22. Brinkmann V, Davis MD, Heise CE, Albert R, Cottens S, Hof R, et al.**

The immune modulator FTY720 targets sphingosine 1-phosphate receptors. *J Biol Chem.* 14 juin 2002;277(24):21453–7.

**23. García-Merino JA, Sánchez AJ.**

[Basic mechanisms of action of fingolimod in relation to multiple sclerosis]. *Rev Neurol.* 1 juill 2012;55(1):31–7.

24. **De Stefano N, Tomic D, Radue EW, Sprenger T, Meier DP, Häring D, et al.**  
Effect of fingolimod on diffuse brain tissue damage in relapsing–remitting multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord.* mai 2016;7:98–101.
25. **Foster CA, Howard LM, Schweitzer A, Persohn E, Hiestand PC, Balatoni B, et al.**  
Brain Penetration of the Oral Immunomodulatory Drug FTY720 and Its Phosphorylation in the Central Nervous System during Experimental Autoimmune Encephalomyelitis: Consequences for Mode of Action in Multiple Sclerosis. *J Pharmacol Exp Ther.* nov 2007;323(2):469–75.
26. **Miron VE, Jung CG, Kim HJ, Kennedy TE, Soliven B, Antel JP.**  
FTY720 modulates human oligodendrocyte progenitor process extension and survival. *Ann Neurol.* janv 2008;63(1):61–71.
27. **Cruz VT, Fonseca J.**  
Central effects of fingolimod. *Rev Neurol.* 1 août 2014;59(3):121–8.
28. **Friese MA, Fugger L.**  
Autoreactive CD8+ T cells in multiple sclerosis: a new target for therapy? *Brain.* 1 août 2005;128(8):1747–63.
29. **Matloubian M, Lo CG, Cinamon G, Lesneski MJ, Xu Y, Brinkmann V, et al.**  
Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature.* janv 2004;427(6972):355–60.
30. **Gräler MH, Goetzl EJ.**  
The immunosuppressant FTY720 down-regulates sphingosine 1-phosphate G protein-coupled receptors. *FASEB J.* mars 2004;18(3):551–3.
31. **Horga A, Castilló J, Montalban X.**  
Fingolimod for relapsing multiple sclerosis: an update. *Expert Opin Pharmacother.* mai 2010;11(7):1183–96.
32. **David OJ, Kovarik JM, Schmouder RL.**  
Clinical Pharmacokinetics of Fingolimod: *Clin Pharmacokinet.* janv 2012;51(1):15–28.
33. **Pournajaf S, Dargahi L, Javan M, Pourgholami MH.**  
Molecular Pharmacology and Novel Potential Therapeutic Applications of Fingolimod. *Front Pharmacol.* 16 févr 2022;13:807639.
34. **Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al.**  
A Placebo–Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 4 févr 2010;362(5):387–401.
35. **Khatrri B, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Kappos L, Montalban X, et al.**  
Comparison of fingolimod with interferon beta–1a in relapsing–remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol.* juin 2011;10(6):520–9.

- 36. 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.
- 37. Kappos L, Radue EW, Chin P, Ritter S, Tomic D, Lublin F.**  
Onset of clinical and MRI efficacy occurs early after fingolimod treatment initiation in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol.* févr 2016;263(2):354–60.
- 38. Cohen JA, Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Montalban X, et al.**  
Long–term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomised TRANSFORMS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* mai 2016;87(5):468–75.
- 39. Kappos L, O’Connor P, Radue EW, Polman C, Hohlfeld R, Selmaj K, et al.**  
Long–term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology.* 14 avr 2015;84(15):1582–91.
- 40. Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O’Connor P, Polman CH, et al.**  
Oral Fingolimod (FTY720) for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 14 sept 2006;355(11):1124–40.
- 41. Lublin F, Miller DH, Freedman MS, Cree BAC, Wolinsky JS, Weiner H, et al.**  
Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double–blind, placebo–controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 12 mars 2016;387(10023):1075–84.
- 42. Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, Hao Q, Kurosawa T, Nagato K, et al.**  
A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Mult Scler J.* sept 2012;18(9):1269–77.
- 43. Fox E, Edwards K, Burch G, Wynn DR, LaGanke C, Crayton H, et al.**  
Outcomes of switching directly to oral fingolimod from injectable therapies: Results of the randomized, open–label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* sept 2014;3(5):607–19.
- 44. Ribeiro De Barros AH, Fiadeiro Sequeira JP, Lopes De Sousa AS, Cheganças Capela CM, Gomes Pedrosa RM, Dos Santos Manita MA.**  
Safety and Effectiveness of Fingolimod in Real–World Multiple Sclerosis Portuguese Patients. *Clin Neuropharmacol.* juill 2018;41(4):129–35.
- 45. Yousuf F, Dupuy SL, Tauhid S, Chu R, Kim G, Tummala S, et al.**  
A two–year study using cerebral gray matter volume to assess the response to fingolimod therapy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* déc 2017;383:221–9.
- 46. Chinea Martinez AR, Correale J, Coyle PK, Meng X, Tenenbaum N.**  
Efficacy and Safety of Fingolimod in Hispanic Patients with Multiple Sclerosis: Pooled Clinical Trial Analyses. *Adv Ther.* oct 2014;31(10):1072–81.

- 47. Algahtani H, Shirah B, Al Malik Y, Meftah I.**  
Fingolimod for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: The Experience From Saudi Arabia. *Clin Neuropharmacol.* mars 2020;43(2):35–8.
- 48. De Roquemaurel A, Galli P, Landais A, Avendano S, Cabre P.**  
Fingolimod for the treatment of multiple sclerosis in French West Indies, a real–world study in patients from African ancestry. *J Neurol Sci.* juill 2019;402:180–7.
- 49. Galán Sánchez–Seco V, Casanova–Peño I, Álvarez–Lafuente R, Sánchez–Jiménez M, García–Martínez Á, Domínguez–Mozo MI, et al.**  
Fingolimod Use for the Treatment of Multiple Sclerosis in a Clinical Practice Setting in Madrid. *Clin Neuropharmacol.* janv 2017;40(1):29–33.
- 50. Izquierdo G, O’Connor P, Montalban X, Von Rosenstiel P, Cremer M, De Vera A, et al.**  
Five–year results from a phase 2 study of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler J.* juin 2014;20(7):877–81.
- 51. Zecca C, Roth S, Findling O, Perriard G, Bachmann V, Pless ML, et al.**  
Real–life long–term effectiveness of fingolimod in Swiss patients with relapsing–remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* mai 2018;25(5):762–7.
- 52. Weinstock–Guttman B, Medin J, Khan N, Korn JR, Lathi E, Silverstein J, et al.**  
Assessing « No Evidence of Disease Activity » Status in Patients with Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis Receiving Fingolimod in Routine Clinical Practice: A Retrospective Analysis of the Multiple Sclerosis Clinical and Magnetic Resonance Imaging Outcomes in the USA (MS–MRIUS) Study. *CNS Drugs.* janv 2018;32(1):75–84.
- 53. Comi G, Patti F, Rocca MA, Mattioli FC, Amato MP, Gallo P, et al.**  
Efficacy of fingolimod and interferon beta–1b on cognitive, MRI, and clinical outcomes in relapsing–remitting multiple sclerosis: an 18–month, open–label, rater–blinded, randomised, multicentre study (the GOLDEN study). *J Neurol.* déc 2017;264(12):2436–49.
- 54. Cree BAC, Arnold DL, Cascione M, Fox EJ, Williams IM, Meng X, et al.**  
Phase IV study of retention on fingolimod versus injectable multiple sclerosis therapies: a randomized clinical trial. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018;11:1756286418774338.
- 55. Wu X, Xue T, Wang Z, Chen Z, Zhang X, Zhang W, et al.**  
Different Doses of Fingolimod in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta–Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol.* 2021;12:621856.
- 56. Tichá V, Kodým R, Počíková Z, Kadlecová P.**  
Real–World Outcomes in Fingolimod–Treated Patients with Multiple Sclerosis in the Czech Republic: Results from the 12–Month GOLEMS Study. *Clin Drug Investig.* févr 2017;37(2):175–86.
- 57. Yavari F, Oliazadeh P, Radfar M, Foroughipour M, Nikkhah K, Heidari Bakavoli A, et al.**  
Safety and Efficacy of Fingolimod in Iranian Patients with Relapsing–remitting Multiple Sclerosis. *Basic Clin Neurosci.* 2021;12(2):233–42.



- 58. Ceccarelli A, Mifsud V, Abusamra E, Hussain SI.**  
Short term real-world Fingolimod efficacy and safety in Emirati patients with multiple sclerosis. *J Clin Neurosci.* janv 2020;71:39–42.
- 59. Correia I, Batista S, Marques IB, Sousa M, Ferreira R, Nunes C, et al.**  
The effectiveness of fingolimod in a Portuguese real-world population. *Mult Scler Relat Disord.* mars 2016;6:41–8.
- 60. Hunter SF, Thomas FP, Cascione M, Williams IM, Meng X, Schofield L, et al.**  
Switching to fingolimod in REFERMS: Effect of treatment history and naïvety on clinical, MRI and treatment satisfaction outcomes☆. *Mult Scler Relat Disord.* oct 2020;45:102346.
- 61. Lorscheider J, Benkert P, Lienert C, Hänni P, Derfuss T, Kuhle J, et al.**  
Comparative analysis of natalizumab versus fingolimod as second-line treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J.* mai 2018;24(6):777–85.
- 62. Vollmer B, Ontaneda D, Harris H, Nair K, Bermel RA, Corboy JR, et al.**  
Comparative discontinuation, effectiveness, and switching practices of dimethyl fumarate and fingolimod at 36-month follow-up. *J Neurol Sci.* déc 2019;407:116498.
- 63. Ontaneda D, Nicholas J, Carraro M, Zhou J, Hou Q, Babb J, et al.**  
Comparative effectiveness of dimethyl fumarate versus fingolimod and teriflunomide among MS patients switching from first-generation platform therapies in the US. *Mult Scler Relat Disord.* janv 2019;27:101–11.
- 64. Barbin L, Rousseau C, Jousset N, Casey R, Debouverie M, Vukusic S, et al.**  
Comparative efficacy of fingolimod vs natalizumab: A French multicenter observational study. *Neurology.* 23 févr 2016;86(8):771–8.
- 65. Preziosa P, Rocca MA, Riccitelli GC, Moiola L, Storelli L, Rodegher M, et al.**  
Effects of Natalizumab and Fingolimod on Clinical, Cognitive, and Magnetic Resonance Imaging Measures in Multiple Sclerosis. *Neurother J Am Soc Exp Neurother.* janv 2020;17(1):208–17.
- 66. Tong J, Zou Q, Chen Y, Liao X, Chen R, Ma L, et al.**  
Efficacy and acceptability of the S1P receptor in the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* mai 2021;42(5):1687–95.
- 67. Iaffaldano P, Lucisano G, Pozzilli C, Brescia Morra V, Ghezzi A, Millefiorini E, et al.**  
Fingolimod versus interferon beta/glatiramer acetate after natalizumab suspension in multiple sclerosis. *Brain.* nov 2015;138(11):3275–86.
- 68. Prosperini L, Lucchini M, Haggiag S, Bellantonio P, Bianco A, Buscarinu MC, et al.**  
Fingolimod vs dimethyl fumarate in multiple sclerosis: A real-world propensity score-matched study. *Neurology.* 10 juill 2018;91(2):e153–61.
- 69. Alping P, Frisell T, Novakova L, Islam-Jakobsson P, Salzer J, Björck A, et al.**  
Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol.* juin 2016;79(6):950–8.

- 70. Kalincik T, Brown JW, Robertson N, Willis M, Scolding N, Rice CM, et al.**  
Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing–remitting multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol.* avr 2017;16(4):271–81.
- 71. Derfuss T, Bergvall NK, Sfikas N, Tomic DL.**  
Efficacy of fingolimod in patients with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin.* 2 sept 2015;31(9):1687–91.
- 72. Braune S, Lang M, Bergmann A,**  
NeuroTransData Study Group. Efficacy of fingolimod is superior to injectable disease modifying therapies in second–line therapy of relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol.* févr 2016;263(2):327–33.
- 73. Baroncini D, Ghezzi A, Annovazzi PO, Colombo B, Martinelli V, Minonzio G, et al.**  
Natalizumab versus fingolimod in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis non–responding to first–line injectable therapies. *Mult Scler J.* sept 2016;22(10):1315–26.
- 74. Druart C, El Sankari S, van Pesch V.**  
Long–term safety and real–world effectiveness of fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *Patient Relat Outcome Meas.* 21 déc 2017;9:1–10.
- 75. 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.
- 76. Gold R, Comi G, Palace J, Siever A, Gottschalk R, Bijarnia M, et al.**  
Assessment of cardiac safety during fingolimod treatment initiation in a real–world relapsing multiple sclerosis population: a phase 3b, open–label study. *J Neurol.* févr 2014;261(2):267–76.
- 77. Terzi M, Helvacı EM, Şen S, Boz C, Çilingir V, Akçalı A, et al.**  
Clinical and Demographic Characteristics and Two–Year Efficacy and Safety Data of 508 Multiple Sclerosis Patients with Fingolimod Treatment. *Noro Psikiyatri Arsivi.* 2023;60(1):23–7.
- 78. Swallow E, Patterson–Lomba O, Yin L, Mehta R, Pelletier C, Kao D, et al.**  
Comparative safety and efficacy of ozanimod versus fingolimod for relapsing multiple sclerosis. *J Comp Eff Res.* mars 2020;9(4):275–85.
- 79. Meca–Lallana JE, Oreja–Guevara C, Muñoz D, Olascoaga J, Pato A, Ramió–Torrentà L, et al.**  
Four–year safety and effectiveness data from patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: The Spanish GILENYA registry. *PloS One.* 2021;16(10):e0258437.
- 80. Yang CC, Ro LS, Tsai NW, Lin CC, Huang WN, Tsai CP, et al.**  
Real–world evidence on the safety and effectiveness of fingolimod in patients with multiple sclerosis from Taiwan. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi.* janv 2021;120(1 Pt 2):542–50.

- 81. Alroughani R, AlKawi Z, Hassan A, Al Otaibi H, Mujtaba A, Al Atat R, et al.**  
Real-world retrospective study of effectiveness and safety of FINGolimod in relapsing remitting multiple sclerosis in the Middle East and North Africa (FINOMENA). *Clin Neurol Neurosurg.* avr 2021;203:106576.
- 82. Rojas JI, Patrucco L, Miguez J, Cristiano E.**  
Real-World Safety and Patient Profile of Fingolimod in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Prospective Analysis in Buenos Aires, Argentina. *Clin Neuropharmacol.* 2017;40(6):251-4.
- 83. Ordoñez-Boschetti L, Rey R, Cruz A, Sinha A, Reynolds T, Frider N, et al.**  
Safety and Tolerability of Fingolimod in Latin American Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: The Open-Label FIRST LATAM Study. *Adv Ther.* juill 2015;32(7):626-35.
- 84. Laroni A, Brogi D, Brescia Morra V, Guidi L, Pozzilli C, Comi G, et al.**  
Safety and tolerability of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results of an open-label clinical trial in Italy. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* janv 2017;38(1):53-9.
- 85. Laroni A, Brogi D, Morra VB, Guidi L, Pozzilli C, Comi G, et al.**  
Safety of the first dose of fingolimod for multiple sclerosis: results of an open-label clinical trial. *BMC Neurol.* 1 avr 2014;14:65.
- 86. Fragoso YD, Alves-Leon SV, Becker J, Brooks JBB, Correa EC, Damasceno A, et al.**  
Safety of switching from natalizumab straight into fingolimod in a group of JCV-positive patients with multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr.* août 2016;74(8):650-2.
- 87. Cohen JA, Chun J.**  
Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* mai 2011;69(5):759-77.
- 88. Willis MA, Cohen JA.**  
Fingolimod therapy for multiple sclerosis. *Semin Neurol.* févr 2013;33(1):37-44.
- 89. Gajofatto A, Turatti M, Monaco S, Benedetti MD. Clinical efficacy, safety, and tolerability of fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis.** *Drug Healthc Patient Saf.* 11 déc 2015;7:157-67.
- 90. Huggins A, Sergott RC.**  
Background and rationale for mechanism of action, efficacy, and safety of fingolimod (Gilenya), the first oral therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis: with special emphasis upon visual safety. *Curr Opin Ophthalmol.* nov 2011;22(6):447-50.
- 91. Zaffaroni M.**  
Fingolimod in pediatric-onset multiple sclerosis. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* mai 2021;42(Suppl 1):1-4.
- 92. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, Brück W, Ghezzi A, Giovannoni G, et al.**  
Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 13 sept 2018;379(11):1017-27.

- 93. Immovilli P, Rota E, Morelli N, Guidetti D.**  
Two-year follow-up during fingolimod treatment in a pediatric multiple sclerosis patient still active on first-line treatment. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* mai 2021;42(Suppl 1):15–8.
- 94. Feng J, Rensel M.**  
Review Of The Safety, Efficacy And Tolerability Of Fingolimod In The Treatment Of Pediatric Patients With Relapsing–Remitting Forms Of Multiple Sclerosis (RRMS). *Pediatr Health Med Ther.* 2019;10:141–6.
- 95. Spelman T, Simoneau G, Hyde R, Kuhelj R, Alroughani R, Ozakbas S, et al.**  
Comparative Effectiveness of Natalizumab, Fingolimod, and Injectable Therapies in Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: A Registry-Based Study. *Neurology.* 9 avr 2024;102(7):e208114.
- 96. Ward MD, Jones DE, Goldman MD.**  
Overview and safety of fingolimod hydrochloride use in patients with multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf.* juill 2014;13(7):989–98.
- 97. Karlsson G, Francis G, Koren G, Heining P, Zhang X, Cohen JA, et al.**  
Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology.* 25 févr 2014;82(8):674–80.
- 98. Geissbühler Y, Vile J, Koren G, Guennec M, Butzkueven H, Tilson H, et al.**  
Evaluation of pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis after fingolimod exposure. *Ther Adv Neurol Disord.* 3 nov 2018;11:1756286418804760.
- 99. Yeh WZ, Widyastuti PA, Van der Walt A, Stankovich J, Havrdova E, Horakova D, et al.**  
Natalizumab, Fingolimod, and Dimethyl Fumarate Use and Pregnancy-Related Relapse and Disability in Women With Multiple Sclerosis. *Neurology.* 15 juin 2021;96(24):e2989–3002.
- 100. Mehling M, Eichin D, Hafner P, Hönger G, Kappos L, Hess C.**  
Avidity of vaccine-induced influenza IgG fails to increase in fingolimod-treated patients with MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* oct 2014;1(3):e28.
- 101. Signoriello E, Bonavita S, Sinisi L, Russo CV, Maniscalco GT, Casertano S, et al.**  
Is antibody titer useful to verify the immunization after VZV Vaccine in MS patients treated with Fingolimod? A case series. *Mult Scler Relat Disord.* mai 2020;40:101963.
- 102. Kappos L, Mehling M, Arroyo R, Izquierdo G, Selmaj K, Curovic-Perisic V, et al.**  
Randomized trial of vaccination in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 3 mars 2015;84(9):872–9.
- 103. Achtnichts L, Ovchinnikov A, Jakopp B, Oberle M, Nedeltchev K, Fux CA, et al.**  
SARS-CoV-2 mRNA Vaccination in People with Multiple Sclerosis Treated with Fingolimod: Protective Humoral Immune Responses May Develop after the Preferred Third Shot. *Vaccines.* 21 févr 2022;10(2):341.

104. **Ciccione A, Mathey G, Prunis C, Debouverie M.**  
Serology results after COVID vaccine in multiple sclerosis patients treated with fingolimod. *Rev Neurol (Paris)*. mars 2023;179(3):223–9.
105. **Palomares Cabeza V, Kummer LYL, Wieske L, Hagen RR, Duurland M, Konijn VAL, et al.**  
Longitudinal T-Cell Responses After a Third SARS-CoV-2 Vaccination in Patients With Multiple Sclerosis on Ocrelizumab or Fingolimod. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. juill 2022;9(4):e1178.
106. **Mallucci G, Zito A, Fabbro BD, Bergamaschi R.**  
Asymptomatic SARS-CoV-2 infection in two patients with multiple sclerosis treated with fingolimod. *Mult Scler Relat Disord*. oct 2020;45:102414.
107. **Spelman T, Herring WL, Zhang Y, Tempest M, Pearson I, Freudensprung U, et al.**  
Comparative Effectiveness and Cost-Effectiveness of Natalizumab and Fingolimod in Patients with Inadequate Response to Disease-Modifying Therapies in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in the United Kingdom. *Pharmacoeconomics*. mars 2022;40(3):323–39.
108. **O'Day K, Meyer K, Miller RM, Agarwal S, Franklin M.**  
Cost-effectiveness of natalizumab versus fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *J Med Econ*. 2011;14(5):617–27.
109. **Bergvall N, Tambour M, Henriksson F, Fredrikson S.**  
Cost-minimization analysis of fingolimod compared with natalizumab for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Sweden. *J Med Econ*. 2013;16(3):349–57.
110. **Zhang X, Hay JW, Niu X.**  
Cost effectiveness of fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate and intramuscular interferon- $\beta$ 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs*. janv 2015;29(1):71–81.
111. **Poveda JL, Trillo JL, Rubio-Terrés C, Rubio-Rodríguez D, Polanco A, Torres C.**  
Cost-effectiveness of Cladribine Tablets and fingolimod in the treatment of relapsing multiple sclerosis with high disease activity in Spain. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. juin 2020;20(3):295–303.
112. **Piena MA, Heisen M, Wormhoudt LW, Wingerden J van, Frequin STFM, Uitdehaag BMJ.**  
Cost-minimization analysis of alemtuzumab compared to fingolimod and natalizumab for the treatment of active relapsing-remitting multiple sclerosis in the Netherlands. *J Med Econ*. oct 2018;21(10):968–76.
113. **Walter E, Berger T, Bajer-Kornek B, Deisenhammer F.**  
Cost-utility analysis of alemtuzumab in comparison with interferon beta, fingolimod, and natalizumab treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis in Austria. *J Med Econ*. mars 2019;22(3):226–37.
114. **Correale J, Chiquete E, Boyko A, Beran RG, Strauch JB, Milojevic S, et al.**  
Clinical implications for substandard, nonproprietary medicines in multiple sclerosis: focus on fingolimod. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:2109–17.

115. **Menendez L, Osherov M, Nitsan Z, Alkrenawi M, Gelfand A, Hovel N, et al.**  
The consequences of switching from Gilenya® to generics for fingolimod. *Mult Scler Relat Disord.* juin 2023;74:104692.

# قسم الطبيب :

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف  
والأحوال باذلاً وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض  
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، و أكتم  
سِرَّهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح  
والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخا لكل زميل في المهنة الطبية متعاونين  
على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي، نقيّة مما يشينها تجاه  
الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



# مكانة فنجوليمود في علاج التصلب اللويحي الانتكاسي

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2024/11/04

من طرف

**السيد أيوب ندعلي**

المزداد في 9 فبراير 1999 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراة في الطب

الكلمات الأساسية:

التصلب اللويحي – العلاج – فنجوليمود – الفعالية – الأمان

## اللجنة

الرئيس

ن. كساني

السيد

أستاذ في أمراض الدماغ والجهاز العصبي

المشرف

ج. أومرزوق

السيد

أستاذ في أمراض الدماغ والجهاز العصبي

م. الشرع

السيد

أستاذ في الفيزيولوجيا

ن. لوهاب

السيدة

أستاذة في أمراض الدماغ والجهاز العصبي

الحكام

ن. هامون

السيد

أستاذ في علم الأشعة