

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL ET TRAITEMENT D'UNE POUSSÉE SÉVÈRE DE SCLÉROSE EN PLAQUES DE FORME RÉMITTENTE

Travail de fin d'études présenté par
Lindsay Vogel (s120997)
en vue de l'obtention du grade
académique de Médecin

Année académique 2017-2018

TABLE DES MATIÈRES :

1. RÉSUMÉ:	3
2. INTRODUCTION :	3
3. PRÉSENTATION DU CAS :	4
4. DISCUSSION :	5
4.1. Diagnostic différentiel :	5
4.2. Traitement :	6
5. CONCLUSION :	8
6. BIBLIOGRAPHIE :	9
7. LISTE D'ANNEXES :	11
8. ANNEXES :	11

1. RÉSUMÉ:

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire auto-immune, évoluant dans la majorité des cas sur un mode de poussées-rémissions, responsable de lésions démyélinisantes du système nerveux central (SNC). Au fil de la progression de la maladie, on observe l'accumulation de pertes axonales ainsi qu'une atrophie cérébrale.

Le diagnostic différentiel de la SEP avec d'autres pathologies, y compris les autres maladies démyélinisantes, peut se révéler compliqué, et cela d'autant plus quand la présentation clinique inaugurale est atypique et sévère.

Les corticoïdes, à haute dose, habituellement par voie intraveineuse (IV), sont le premier traitement d'une poussée de SEP. Des plasmaphéreses sont parfois nécessaires lorsque la récupération fonctionnelle, après corticothérapie, n'est pas suffisante. Dans le cas de poussées sévères, l'instauration d'un traitement immunomodulateur directement de seconde ligne doit être envisagée. Le choix de la molécule se fera en fonction de son profil bénéfices/risques, des caractéristiques du patient et du type de mécanisme immunopathologique prédominant au sein des lésions.

L'ocrelizumab (OCR) est un anticorps monoclonal anti-lymphocytes B, validé très récemment par la « U.S Federal Drug Administration » (FDA) et l'« European Medicines Agency » (EMA) dans l'indication du traitement de la SEP de forme rémittente, ainsi que pour le traitement de la SEP de forme primaires progressive.

Multiple sclerosis is an auto-immune inflammatory disease, evolving mostly on a relapse-remitting pattern, and responsible for demyelinating lesions of the central nervous system. With disease evolution, an axonal loss combined with cerebral atrophy is observed.

The differential diagnosis of MS, including with the « idiopathic inflammatory demyelinating diseases » (IIDDs), turn out to be really difficult, especially as the inaugural clinical presentation is atypical and severe.

Corticosteroids, at high dose and by intravenous way, are the first treatment of a MS relapse. Plasma exchanges are sometimes necessary if the functional recovery, after corticosteroids, isn't sufficient. In a case of severe relapse, the introducing of an immunomodulator treatment from 2nd-line has to be considered. The appropriate drug is chosen according to the benefice/risk profile of each drug, the patient's features and the prevailing pattern of immunopathologic mechanism within the lesions.

Ocrelizumab is a monoclonal humanized antibody against lymphocytes B, recently approved by the FDA and the EMA for relapsing-remitting course in MS and primary progressive MS.

Mots-clés: Sclérose en plaques rémittente - Poussée sévère - Syndrome anti-MOG - Ocrelizumab

2. INTRODUCTION :

Un rappel des caractéristiques épidémiologiques de la SEP est réalisé dans l'annexe 1. L'étiopathogénie de la SEP est multifactorielle et encore incomplètement comprise. Les lésions démyélinisantes se présentent sous forme de plaques multiples situées principalement au niveau de la substance blanche péri-ventriculaire et péri-aqueducale. Il existe aussi des plaques corticales et sous-corticales, médullaires et situées au niveau des nerfs optiques [1]. Le diagnostic de la SEP repose sur les critères de McDonald (cfr annexe 2)[2]. Une étape essentielle de ce diagnostic consiste en l'exclusion des diagnostics alternatifs. La classification de Lublin et Reingold permet de classer la SEP selon plusieurs formes [3], la plus fréquente étant la forme rémittente qui évolue en poussées-rémissions successives.

Les traitements de la SEP s'articulent autour de 3 axes différents [4]: le traitement de la poussée qui permet de limiter la durée de celle-ci; les « disease-modifying treatments » (DMTs) qui réduisent l'activité biologique de la SEP; et le traitement symptomatique qui permet d'améliorer les symptômes de la phase d'état. Il existe de nombreuses molécules pharmacologiques sur le marché du traitement de la SEP et chacune d'entre elles a un profil bénéfices/risques particulier et unique. Le choix de la molécule appropriée doit prendre en compte les caractéristiques de celle-ci mais aussi être adapté à chaque patient et au mécanisme immunopathologique lésionnel prédominant.

Nous exposerons ici le cas d'une patiente souffrant d'une poussée inaugurale sévère de SEP, de présentation clinique atypique, partiellement cortico-résistante et ayant nécessité la réalisation de plasmaphérèses et l'introduction d'emblée d'un traitement de seconde ligne.

3. PRÉSENTATION DU CAS :

Il s'agit d'une femme caucasienne, âgée de 54 ans, hospitalisée une première fois en octobre 2017 pour vertiges, nausées et troubles de l'équilibre. Un premier bilan neurologique est réputé rassurant. Il sera remarqué plus tard qu'en réalité l'imagerie par résonance magnétique (IRM) démontrait déjà l'existence de différentes lésions, notamment au niveau du pédoncule cérébelleux moyen droit et en péri-ventriculaire à l'étage supra-tentorial (cfr annexe 3). La patiente bénéficie de séances de kinésithérapie vestibulaire qui améliorent légèrement ses symptômes vertigineux. Lorsqu'elle est revue 3 semaines plus tard par un neurologue, celui-ci constate la présence de troubles de l'équilibre persistants ainsi qu'un déficit sensitif important. Il propose alors une exploration complémentaire par électromyogramme et potentiel évoqué somesthésique.

Ceux-ci n'ont toutefois pas le temps d'être réalisés puisque la patiente ressent rapidement une aggravation brutale de ses vertiges, suivie de près par l'apparition de troubles phasiques, ce qui la pousse à se rendre aux urgences fin du mois d'octobre. L'examen clinique met alors en évidence un syndrome tétrapyramidal, un syndrome cérébelleux statique et cinétique latéralisé à gauche, des troubles sensitifs et proprioceptifs et des troubles cognitifs comprenant une lenteur d'idéation, d'élocution et un syndrome dyspraxique. Un angioscanner cérébral et des vaisseaux du cou est réalisé en urgences et se révèle rassurant. La patiente est hospitalisée dans le service de neurologie pour la suite de sa mise au point. La biologie sanguine est banale, hormis la présence d'anticorps anti-nucléaires de type moucheté avec un titrage de 1/320 et des anticorps anti-neurones positifs. Les

anticorps anti-neuromyéélite optique (NMO) et anti-myélin-oligodendrocyte glycoprotéine (MOG) se révèlent négatifs par la suite. Les sérologies virales et bactériennes sont négatives. La ponction lombaire met en évidence une discrète hyperprotéinorachie et l'immunoblotting montre la présence de bandes oligoclonales d'immunoglobulines G. A l'IRM, on observe de multiples lésions, certaines rehaussées après injection de contraste et d'autres non, entreprenant les régions péri-calleuses, le corps calleux, la corona radiata, la substance blanche profonde de la région frontale moyenne gauche ainsi que le pédoncule cérébelleux moyen droit : des images compatibles avec un tableau de leucoencéphalopathie. L'IRM médullaire ne révèle pas de lésion intramédullaire. Les potentiels évoqués somesthésiques et visuels sont normaux. Par contre, aux potentiels évoqués auditifs, on voit une atteinte protubérantielle rostrale bilatérale. On réalise aussi un scanner thoraco-abdomino-pelvien qui ne montre pas de lésions suspectes. La tomographie par émission de positrons démontre un tableau concomitant d'hyper- et d'hypométabolisme des différentes lésions de la substance blanche et l'absence de lésion extra-cérébrale.

Durant son hospitalisation, la patiente développe une désorientation spatio-temporelle, des troubles attentionnels très importants ainsi que des troubles thymiques. Elle est traitée par corticoïdes IV à haute dose pendant 5 jours. Il s'en suit une amélioration clinique partielle, ce qui permet son transfert dans un centre de rééducation fin du mois de novembre afin d'y poursuivre une prise en charge pluri-disciplinaire. Cependant, son état se dégrade à nouveau. On réalise une IRM de contrôle qui montre une nette progression du volume des lésions. Elle bénéficie alors de 5 séances de plasmaphérèses qui vont améliorer partiellement la symptomatologie. Une nouvelle IRM de contrôle réalisée fin du mois de décembre montre l'apparition de nouvelles lésions (cfr annexe 3). Le choix du traitement de seconde ligne fait alors l'objet d'une discussion de groupe et c'est l'OCR qui est retenu. Pour bénéficier de ce traitement qui n'est pas encore commercialisé, la patiente est intégrée dans l'étude ENSEMBLE de la firme pharmaceutique Roche. Durant le mois de janvier, elle reçoit deux perfusions de 300mg d'OCR à 2 semaines d'intervalle. Les perfusions sont globalement bien tolérées, si ce n'est que la patiente développe une éruption cutanée lors de l'administration de la première dose. Depuis, on note une amélioration lente mais progressive de son état avec notamment un net progrès des tests cliniques comme le « Timed 25 Foot Walk » et le « Nine Hole Peg Test ».

4. DISCUSSION :

4.1. Diagnostic différentiel :

L'élimination des diagnostics alternatifs est une étape d'autant plus importante dans un cas comme celui-ci, puisque l'âge avancé de la patiente, l'évolution rapide, la multiplicité des lésions ainsi que l'atteinte cognitive précoce sont autant d'éléments atypiques dans la présentation inaugurale d'une SEP. Les pathologies qui peuvent mimer la SEP sont extrêmement nombreuses (cfr annexe 4). Parmi celles-ci, une attention certaine doit être portée aux syndromes démyélinisants atypiques, aussi appelés idiopathic inflammatory demyelinating diseases (IIDDs). Au début de la présentation, ceux-ci peuvent parfois orienter à tort vers une SEP mais leur distinction est essentielle puisque leur

pronostic et leur traitement différent de ceux de la SEP. En effet, dans la SEP les traitements immunomodulateurs sont en 1ère ligne, tandis qu'on utilisera plus vite des traitements immunosuppresseurs dans le cadre d'IIDDs [5]. Ces IIDDs incluent: la neuromyéélite optique (NMO) et les troubles du spectre de la NMO; l'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM); la SEP de Marburg; la démyélinisation tuméfactive; la sclérose concentrique de Baló; et le syndrome anti-MOG. Dans ce cas-ci, le tableau clinique indique une multiplicité des lésions, ce qui permet déjà de restreindre le diagnostic différentiel [6]. Il peut être utile de rechercher ce qu'on appelle des « red flags »: présence de caractéristiques qui ne sont habituellement pas rencontrées dans une SEP ou, à l'inverse, absence de caractéristiques qui sont généralement rencontrées dans une SEP (cfr annexe 5) [6][7]. La présence de ces drapeaux rouges ne permet pas d'exclure le diagnostic de SEP mais doit pousser le clinicien à envisager l'éventualité d'un diagnostic alternatif. Les examens complémentaires utiles pour orienter le bilan étiologique sont: une biologie sanguine complète avec recherche de maladies métaboliques, déficits vitaminiques, marqueurs immuno-inflammatoires, néoplasiques et paranéoplasiques, sérologies et typage lymphocytaire; une ponction lombaire avec recherche de signes inflammatoires et infectieux, de bandes oligoclonales, de sérologies et culture; un bilan oncologique à la recherche d'arguments en faveur d'un processus néoplasique; ainsi qu'une imagerie cérébrale de type IRM afin de caractériser l'aspect des lésions. Dans ce cas-ci, les lésions avaient un aspect particulier en IRM, qualifié de « floconneux » (hyperintensité centrale atténuée progressivement vers la périphérie de la lésion et bords peu délimités). Cet aspect n'est pas du tout typique d'une SEP et a été bien décrit dans les syndromes anti-MOG [8]. Il est évocateur d'un mécanisme immunopathologique anticorps-dépendant, qui est notamment prédominant dans le type II de la classification des lésions de SEP faite par Lassmann H. et al [9]. Les anti-MOG ont été recherchés chez cette patiente et se sont révélés négatifs. Cependant, cet aspect floconneux a orienté le choix thérapeutique.

4.2. Traitement :

Un rappel des traitements commercialisés pour le traitement de la SEP est fait dans l'annexe 6.

Quand le traitement d'une poussée est indiqué, le gold standard est l'administration IV de solumédrol à haute dose pour une durée de 3 à 5 jours avec protection gastrique, mais aussi osseuse, surveillance de la tension artérielle et suivi glycémique [1, 6, 10]. Ce traitement diminue la durée de la poussée, mais n'intervient en rien sur la progression à long terme de la maladie [6]. L'utilisation à court terme de corticoïdes à haute dose ne semble pas engendrer beaucoup d'effets secondaires : ceux le plus souvent observés sont l'insomnie, les troubles de l'humeur et les symptômes gastro-intestinaux [4]. Les plasmaphérèses sont indiquées dans le traitement de la poussée de SEP réfractaire aux corticoïdes: lorsqu'il n'y a pas, suite au traitement par corticoïdes, d'amélioration suffisante du handicap clinique engendré par la poussée, l'utilisation des plasmaphérèses a démontré un bénéfice supplémentaire [11, 12, 13, 14]. Celles-ci permettent de retirer du sang, les anticorps et autres produits immunologiques actifs comme les complexes immuns [6]. Les effets secondaires principaux de ce traitement sont: thrombose, sepsis ou pneumothorax liés à la mise en place d'une

voie veineuse centrale, hypotension, paresthésies, saignement secondaire sur coagulopathie, anaphylaxie et réaction post-transfusionnelle [6]. L'existence des lésions de type II dans la SEP expliquerait que certaines SEP soient partiellement cortico-résistantes et que celles-ci répondent mieux aux plasmaphéreses [9].

Dans les cas de poussées de SEP traitées par plasmaphérese et particulièrement quand le rétablissement n'est pas complet, l'initiation d'un DMT doit être envisagée [6]. Il semblerait que pour ces patients, un traitement plus efficace que les traitements de 1ère ligne habituels devrait être envisagé: dans ce cas-ci, on envisageait soit un anti-CD20, soit un traitement d'induction. Un traitement est dit d'induction lorsqu'il provoque des changements au sein du système immunitaire qui persistent sur une longue durée [15]. Ces traitements d'induction sont d'une efficacité remarquable mais s'accompagnent d'effets secondaires et de complications redoutables. Sont considérés comme traitements d'induction: la mitoxantrone [16, 17] et les thérapies anti-CD52 comme l'alemtuzumab [15]. L'OCR est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le CD20. Il provoque une déplétion en lymphocytes B circulants grâce à un effet prédominant de cytotoxicité anticorps-dépendant [18, 19]. Comme mentionné plus haut, c'est l'aspect floconneux des lésions en IRM qui a orienté le choix thérapeutique. Même si les anti-MOG se sont révélés négatifs, cet aspect soutient l'hypothèse de la prédominance d'un mécanisme lésionnel reposant essentiellement sur la cytotoxicité anticorps-dépendant. L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-CD52 qui provoque une déplétion en lymphocytes T et B [15]. La déplétion en lymphocytes T se maintient au long cours mais on observe une récupération des lymphocytes B 6 mois après le traitement. Ce rebond de lymphocytes B est délétère dans les cas où le mécanisme physiopathologique principal est médié par les anticorps. C'est pour cette raison que le choix s'est orienté vers un anticorps monoclonal anti-lymphocytes B, l'OCR.

L'OCR ne peut être considéré comme un traitement d'induction puisqu'il doit être répété toutes les 24 semaines. Néanmoins, il est bien plus efficace qu'un traitement de 1ère ligne. Deux essais cliniques identiques de phase 3 (OPERA I et OPERA II) ont été réalisés, en double aveugle, pour comparer l'efficacité d'une administration de 600mg d'OCR toutes les 24 semaines (la première perfusion étant divisée en 2 perfusions de 300mg à 2 semaines d'intervalle) à celle d'une administration sous-cutanée de 44µg d'IFN-1bêta 3x/semaine [20]. Le taux de rechutes annuelles était réduit de 46% avec l'OCR (OPERA I) et de 47% (OPERA II), par rapport au taux de rechutes annuelles dans le groupe traité par IFN-1bêta. A 12 semaines, ainsi qu'à 24 semaines, le risque de progression de l'handicap lié à la maladie était diminué de 40% par l'OCR comparativement à l'IFN. En séquence T2 à l'IRM, le nombre moyen de lésions se rehaussant au gadolinium était réduit de 94 (OPERA I) et de 95% (OPERA II) avec l'OCR. Toujours en séquence T2 à l'IRM, le nombre total moyen de nouvelles lésions ou de lésions se rehaussant nouvellement était réduit respectivement de 77 (OPERA I) et 83% (OPERA II). La plupart de ces lésions sont apparues entre l'instauration du traitement et la semaine 24 [19, 20]. Les effets secondaires qui ont été le plus souvent rapportés sont la réaction post-perfusion, les maux de tête, l'infection des voies respiratoires supérieures et

l'infection des voies urinaires. Il n'y a pas de différence significative au niveau des effets secondaires sévères entre les deux groupes, mais plusieurs cas de néoplasies ont été découverts dans le groupe OCR. Des évaluations à long terme du profil de sécurité de l'OCR sont encore nécessaires. En 2017, la FDA a approuvé l'ocrelizumab comme traitement de la forme RR de la SEP, ainsi que dans la forme primairement progressive [21]. Début janvier 2018, c'est l'EMA qui a approuvé la commercialisation de l'ocrelizumab pour les mêmes indications [22].

La notion de fenêtre thérapeutique est importante. Il semblerait en effet, que le contrôle précoce de l'inflammation ait un impact majeur sur la progression à long terme de la SEP parce qu'il permet de prévenir la perte neuronale. On comprend donc à quel point il est important de reconnaître rapidement une SEP et d'instaurer un traitement adéquat, - c'est-à-dire une stratégie d' « escalade » dans les SEP classiques et un traitement plus agressif dans les cas sévères -, afin de ne pas passer à côté de cette opportunité de fenêtre thérapeutique (cf annexe 7) [23].

Malgré les nouveaux traitements émergents prometteurs, la SEP mène fréquemment, à long terme, à des difficultés fonctionnelles en lien avec une perte de la force musculaire, des troubles proprioceptifs, d'équilibre et de la coordination, ainsi que des troubles cognitifs et affectifs. Ces difficultés mènent progressivement à un handicap dans la vie quotidienne. C'est dans ce contexte que la revalidation multidisciplinaire prend tout son sens: elle fait intervenir la kinésithérapie, la logopédie, la neuropsychologie, la psychologie, etc. Elle doit être personnalisée pour chaque patient et avoir pour objectif de lui rendre autant que possible son autonomie [24].

5. CONCLUSION :

La distinction entre la SEP et les autres pathologies lui ressemblant est essentielle, en particulier pour les IIDD's, puisque le pronostic ainsi que le traitement de 1ère ligne diffèrent. Toutefois, cette distinction n'est pas toujours aisée. Le clinicien peut donc s'aider d'outils cliniques comme les red flags, et d'examen complémentaires ciblés.

Le traitement d'une poussée sévère reste un véritable challenge thérapeutique. Chaque molécule sur le marché a des avantages et des inconvénients qu'il convient de maîtriser pour choisir la plus appropriée à chaque patient et aux caractéristiques de chaque SEP. En particulier, l'aspect des lésions en IRM peut être d'une grande aide pour orienter le choix thérapeutique. La présence d'un aspect floconneux est propre à un mécanisme lésionnel médié par les anticorps et suggère qu'un traitement anti-lymphocytes B serait le plus adéquat.

L'OCR est un anticorps monoclonal anti-CD20 validé depuis peu, par la FDA et l'EMA, comme traitement de la SEP RR et de la SEP primitivement progressive. Il montre une efficacité sur la réduction du taux de poussées ainsi que sur les critères radiologiques de l'activité de la SEP, à l'IRM.

Toutefois, il convient de rester prudent et d'effectuer une surveillance à long terme afin d'évaluer au mieux le profil bénéfices/risques de l'OCR. Il sera aussi intéressant dans plusieurs années de vérifier si ce traitement par OCR, outre le fait d'être aussi efficace et d'avoir moins d'effets secondaires que celui par mitoxantrone, sera lié ou non au développement d'une atrophie cérébrale à long terme comme on l'observe chez les patients traités par mitoxantrone.

6. BIBLIOGRAPHIE :

- [1] Pr P. Maquet, Syllabus M2: Neurologie partie 2.
- [2] Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Annals of Neurology*. 2011 Feb;69(2): 292-302. Available from: doi: 10.1002/ana.22366.
- [3] Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996 Apr;46(4):907-11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8780061>.
- [4] Douglas S. Goodin. Glucocorticoid treatment of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders Volume. Handbook of Clinical Neurology* 122. Elsevier; 20th March 2014; p. 455-464. Available from: <https://docslide.com.br/documents/handbook-of-clinical-neurology-multiple-sclerosis-and-related-disorders-volume-589c8fea43cf3.html>.
- [5] Hardy TA, Reddel SW, Barnett MH, Palace J, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Atypical inflammatory demyelinating syndromes of the CNS. *The Lancet Neurology*;2016 Aug;15(9):967-981. Available from doi: 10.1016/S1474-4422(16)30043-6.
- [6] Claudia Lucchinetti, Reinhard Hohlfeld. *Multiple Sclerosis 3. Blue Books of Neurology Series. Volume 34 E-Book*. Saunders; 29th October 2009. Available from: <https://www.elsevier.com/books/multiple-sclerosis-3/lucchinetti/978-1-4160-6068-0>.
- [7] Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Multiple Sclerosis Journal*; 2008;14:1157–1174. Available from: doi: 10.1177/1352458508096878.
- [8] Maciej Jurynczyk, Ruth Gerales, Fay Probert, Mark R. Woodhall, Patrick Waters, George Tackley, et al. Distinct brain imaging characteristics of autoantibody-mediated CNS conditions and multiple sclerosis. *Brain, a Journal of Neurology*; 2017; 140; 617–627. Available from: doi: 10.1093/brain.aww350
- [9] Lassmann H, Brück W, Lucchinetti C: Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: Implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med* 2001;7:115-121.
- [10] Filippini G, Brusaferrri F, Sibley WA, Citterio A, Ciucci G, Midgard R, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*;2000;4, CD001331. Available from: doi: 10.1002/14651858.CD001331
- [11] Carolyn Bevan, Jeffrey M. Gelfand. Therapeutic Management of Severe Relapses in Multiple Sclerosis. *Current Treatment Options in Neurology*; 2015;17(4):345. Available from: doi: 10.1007/s11940-015-0345-6.

- [12] Magaña SM, Keegan BM, Weinshenker BG, Erickson BJ, Pittock SJ, Lennon VA, et al. Beneficial plasma exchange response in central nervous system inflammatory demyelination. *Archives of Neurology*;2011;68(7):870–8. Available from: doi: 10.1001/archneurol.2011.34.
- [13] Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Annals of Neurology*; 1999;46(6):878–86. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10589540>
- [14] Weiner HL, Dau PC, Khatri BO, Petajan JH, Birnbaum G, McQuillen MP, et al. Double-blind study of true vs. sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology*; 1989;39(9):1143–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2549450>
- [15] Giancarlo Comi, Marta Radaelli, Per Soelberg Sørensen. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *The Lancet*; 2017 Apr 1;389(10076):1347-1356. Available from: doi: 10.1016/S0140-6736(16)32388-1.
- [16] Edan G, Comi G, Le Page E, Leray E, Rocca MA, Filippi M, et al. Mitoxantrone prior to interferon beta-1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: a 3-year randomised trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*; 2011;82(12):1344-50. Available from: doi: 10.1136/jnnp.2010.229724.
- [17] Le Page E, Leray E, Edan G.; French Mitoxantrone Safety Group. Long-term safety profile of mitoxantrone in a French cohort of 802 multiple sclerosis patients: a 5-year prospective study. *Multiple Sclerosis*; 2011;17:867–875. Available from: doi: 10.1177/1352458511398371.
- [18] Paul W. O'Connor, Jiwon Oh. Disease-modifying agents in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders Volume. Handbook of Clinical Neurology 122*. Elsevier; 20th March 2014; p. 465-501. Available from: <https://docslide.com.br/documents/handbook-of-clinical-neurology-multiple-sclerosis-and-related-disorders-volume-589c8fea43cf3.html>.
- [19] Jeffrey M. Gelfand, Bruce A. C. Cree, Stephen L. Hauser. Ocrelizumab and Other CD20+ B-Cell-Depleting Therapies in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*; 2017; 14:835–841. Available from: doi: 10.1007/s13311-017-0557-4.
- [20] Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al for the OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*;2017 Jan 19;376(3):221-234. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1601277.
- [21] U.S. Food and Drug Administration. FDA News Release: FDA approves new drug to treat multiple sclerosis. Available from: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm549325.htm>
- [22] European Medicines Agency. Home: Find medicine: Human medicines: Ocrevus. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004043/human_med_002187.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

[23] Coles AJ, Cox A, Le Page E, Jones J, Trip SA, Deans J, et al. The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis: evidence from monoclonal antibody therapy. *Journal of Neurology*; 2006 Jan; 253(1):98-108. Available from: doi: 10.1007/s00415-005-0934-5.

[24] Fary Khan, Bhasker Amatya. Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Systematic Reviews. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*; 2017;98:353-67. Available from: doi: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2016.04.016>

7. LISTE D'ANNEXES :

Annexe 1. Caractéristiques épidémiologiques de la sclérose en plaques - p.12

Annexe 2. Les critères de McDonald - p.13

Annexe 3. IRM cérébrale de la patiente - p.14

Annexe 4. Diagnostic différentiel de la sclérose en plaques - p.15

Annexe 5. Les red flags - p.16

Annexe 6. Les différents traitements existants sur le marché du traitement de la SEP - p.19

Annexe 7. Les stratégies de traitement de la SEP - p.20

8. ANNEXES :

Liste d'abréviations:

SEP: sclérose en plaques

SNC: système nerveux central

IV: intraveineux

OCR: ocrelizumab

FDA: U.S. Food and Drug Administration

EMA: European Medicines Agency

IIDDs: idiopathic inflammatory demyelinating diseases

DMT's: disease-modifying treatments

NMO: neuromyéélite optique

MOG: myelin-oligodendrocyte glycoprotein

IRM: imagerie par résonance magnétique

PET-CT: tomographie par émission de positrons

Annexe 1. Caractéristiques épidémiologiques de la sclérose en plaques [1]

Prévalence	
Age de début	entre 20 et 40ans médiane à 30ans
Sex ratio (F/H)	1,77/1
Zones géographiques de haute prévalence (> 50cas/100.000habitants)	Europe Sud du Canada Nord des Etats-Unis d'Amérique Nouvelle-Zélande Sud de l'Australie
Zones géographiques de prévalence moyenne (5 à 25cas/100.000habitants)	Bassin méditerranéen Amérique du Sud Sud de la Russie
Zones géographiques de faible prévalence (<5cas/100.000habitants)	Amérique centrale Asie Afrique

Annexe 2. Les critères de McDonald (reproduit depuis Polman CH, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria)

Clinical Presentation	Additional Data Needed for MS Diagnosis
≥2 attacks ^a ; objective clinical evidence of ≥2 lesions or objective clinical evidence of 1 lesion with reasonable historical evidence of a prior attack ^b	None ^c
≥2 attacks ^a ; objective clinical evidence of 1 lesion	Dissemination in space, demonstrated by: ≥1 T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS (periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord) ^d ; or Await a further clinical attack ^a implicating a different CNS site
1 attack ^a ; objective clinical evidence of ≥2 lesions	Dissemination in time, demonstrated by: Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time; or A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, irrespective of its timing with reference to a baseline scan; or Await a second clinical attack ^a
1 attack ^a ; objective clinical evidence of 1 lesion (clinically isolated syndrome)	Dissemination in space and time, demonstrated by: For DIS: ≥1 T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS (periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord) ^d ; or Await a second clinical attack ^a implicating a different CNS site; and For DIT: Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time; or A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, irrespective of its timing with reference to a baseline scan; or Await a second clinical attack ^a
Insidious neurological progression suggestive of MS (PPMS)	1 year of disease progression (retrospectively or prospectively determined) plus 2 of 3 of the following criteria ^d : 1. Evidence for DIS in the brain based on ≥1 T2 lesions in the MS-characteristic (periventricular, juxtacortical, or infratentorial) regions 2. Evidence for DIS in the spinal cord based on ≥2 T2 lesions in the cord 3. Positive CSF (isoelectric focusing evidence of oligoclonal bands and/or elevated IgG index)

If the Criteria are fulfilled and there is no better explanation for the clinical presentation, the diagnosis is "MS"; if suspicious, but the Criteria are not completely met, the diagnosis is "possible MS"; if another diagnosis arises during the evaluation that better explains the clinical presentation, then the diagnosis is "not MS."

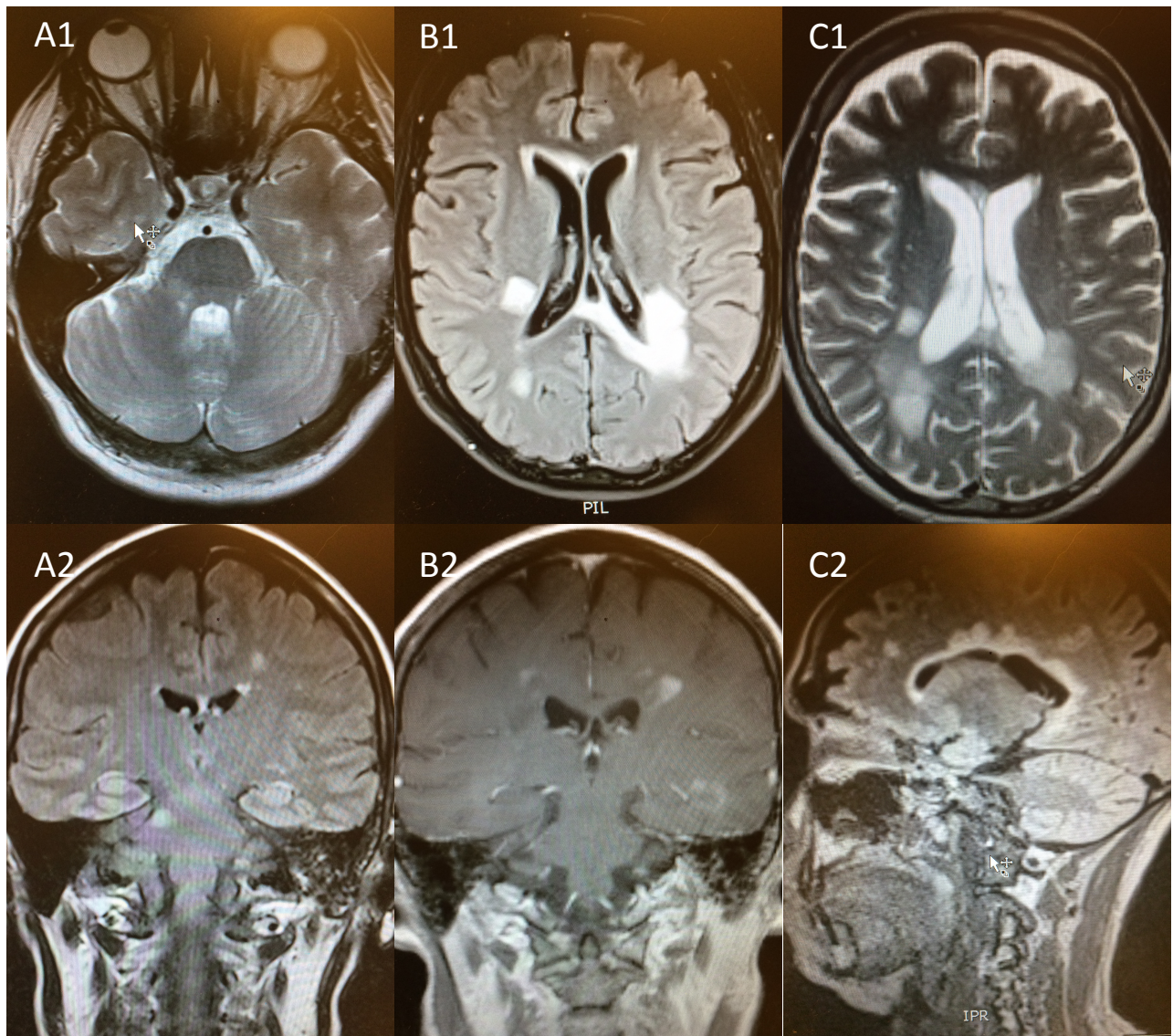
^aAn attack (relapse; exacerbation) is defined as patient-reported or objectively observed events typical of an acute inflammatory demyelinating event in the CNS, current or historical, with duration of at least 24 hours, in the absence of fever or infection. It should be documented by contemporaneous neurological examination, but some historical events with symptoms and evolution characteristic for MS, but for which no objective neurological findings are documented, can provide reasonable evidence of a prior demyelinating event. Reports of paroxysmal symptoms (historical or current) should, however, consist of multiple episodes occurring over not less than 24 hours. Before a definite diagnosis of MS can be made, at least 1 attack must be corroborated by findings on neurological examination, visual evoked potential response in patients reporting prior visual disturbance, or MRI consistent with demyelination in the area of the CNS implicated in the historical report of neurological symptoms.

^bClinical diagnosis based on objective clinical findings for 2 attacks is most secure. Reasonable historical evidence for 1 past attack, in the absence of documented objective neurological findings, can include historical events with symptoms and evolution characteristics for a prior inflammatory demyelinating event; at least 1 attack, however, must be supported by objective findings.

^cNo additional tests are required. However, it is desirable that any diagnosis of MS be made with access to imaging based on these Criteria. If imaging or other tests (for instance, CSF) are undertaken and are negative, extreme caution needs to be taken before making a diagnosis of MS, and alternative diagnoses must be considered. There must be no better explanation for the clinical presentation, and objective evidence must be present to support a diagnosis of MS.

^dGadolinium-enhancing lesions are not required; symptomatic lesions are excluded from consideration in subjects with brainstem or spinal cord syndromes.

MS = multiple sclerosis; CNS = central nervous system; MRI = magnetic resonance imaging; DIS = dissemination in space; DIT = dissemination in time; PPMS = primary progressive multiple sclerosis; CSF = cerebrospinal fluid; IgG = immunoglobulin G.



Annexe 3. IRM cérébrale de la patiente.

A = IRM à l'installation des symptômes:

- en coupe transversale en séquence T2 (A1): lésion floconneuse au niveau du pédoncule moyen droit
- en coupe coronale en séquence FLAIR (A2): lésion floconneuse au niveau du pédoncule moyen droit et lésion de la corona radiata gauche

B = IRM 2mois après le début des symptômes:

- en coupe transversale en séquence FLAIR (B1): lésions périventriculaires et lésions profondes de la région temporale et de la région occipitale à l'étage supra-tentorial
- en coupe coronale en séquence T1 avec injection de produit de contraste (B2): lésions périventriculaires et de la corona radiata

C = IRM 1mois et demi après la première perfusion:

- en coupe transversale en séquence T2 (C1): régression des lésions périventriculaires et profondes
- en coupe sagittale en séquence FLAIR (C2): lésions calleuses et pericalleuses, et lésion frontale gauche

Annexe 4. diagnostic différentiel de la sclérose en plaques

IIDD	NMO ADEM Névrite optique récurrente Myélite transverse
Pathologies inflammatoires	Sarcoïdose LED Maladie de Behçet Maladie de Gougerot-Sjögren Ganulomatose de Wegener Polyarthrite noueuse Encéphalomyélopathie paranéoplasique Encéphalomyélopathie post-infectieuse
Infections	Mycoplasme HIV HTLV-1 Herpes-zona Neurosyphilis Neuroborréliose Neurotuberculose Leucoencéphalopathie multifocale progressive Maladie de whipple Toxoplasmose cérébrale
Pathologies structurelles	Spondylolyse Syringomyélie Malformation d'Arnold-Chiari
Pathologies métaboliques et toxiques	Déficit en vitamine B12 Porphyrie CO, cyanure, métaux lourds, solvants organiques Hypoxie Post-radique Myélinolyse centro-pontique Cyclosporine Tacrolimus Syndrome de Machiafava-Bignami
Pathologies héréditaires/dégénératives	Dégénérescence spinocérébelleuse Maladie du MN Adrénoleucodystrophie Leucodystrophie métachromatique Maladie mitochondriale Paraparésie spastique héréditaire Maladie de Fabry CADASIL Atrophie multisystématisée Ataxie de Friedrichs
Pathologies vasculaires	Maladie de Binswanger Syndrome des antiphospholipides CADASIL Angéite cérébrale primitive
Pathologies tumorales	Lymphome primitif du SNC Granulomatose lymphomatoïde Gliomes Métastases
Autres	Migraine avec aura

Annexe 5. Red flags (reproduit depuis Miller DH, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach.)

Table 1 Red flags

Red flag	Type	Total score	SD	Red flag ^a	Examples of alternative diagnosis
Bone lesions	Clinical	30	0.00	Major	Histiocytosis; Erdheim Chester disease
Lung involvement	Clinical	30	0.00	Major	Sarcoidosis; Lymphomatoid granulomatosis
Multiple cranial neuropathies or polyradiculopathy	Clinical	30	0.00	Major	Chronic meningitis, including sarcoidosis and tuberculosis; Lyme disease
Peripheral neuropathy	Clinical	30	0.00	Major	B12 deficiency; adrenoleukodystrophy; metachromatic leukodystrophy, Lyme disease
Tendon xanthomas	Clinical	30	0.00	Major	Cerebrotendinous xanthomatosis
Cerebral venous sinus thrombosis	MRI	30	0.00	Major	Behçet's disease; vasculitis; chronic meningitis, antiphospholipid or anticardiolipin antibody syndromes
Cardiac disease	Clinical	29	0.41	Major	Multiple cerebral infarcts; brain abscesses with endocarditis or right to left cardiac shunting
Myopathy	Clinical	29	0.41	Major	Mitochondrial encephalomyopathy (e.g., MELAS); Sjögren's syndrome
Renal involvement	Clinical	29	0.41	Major	Vasculitis; Fabry disease, systemic lupus erythematosus
Cortical infarcts	MRI	29	0.41	Major	Embolic disease; thrombotic thrombocytopenic purpura; vasculitis
Hemorrhages/microhemorrhages	MRI	29	0.41	Major	Amyloid angiopathy; Moya Moya disease; CADASIL; vasculitis
Meningeal enhancement	MRI	29	0.41	Major	Chronic meningitis; sarcoidosis; lymphomatosis; CNS vasculitis
Extrapyramidal features	Clinical	28	0.52	Major	Whipple's disease; multisystem atrophy; Wilson's disease
Livedo reticularis	Clinical	28	0.52	Major	Antiphospholipid antibody syndrome; systemic lupus erythematosus; Sneddon's syndrome
Retinopathy	Clinical	28	0.52	Major	Mitochondrial encephalomyopathy; Susac, and other vasculitides (retinal infarction); neuronal ceroid lipofuscinosis
Calcifications on CT scans	MRI	28	0.52	Major	Cysticercosis; toxoplasmosis, mitochondrial disorders
Diabetes insipidus	Clinical	28	0.82	Major	Sarcoidosis; histiocytosis; neuromyelitis optica
Increase serum lactate level	Clinical	27	0.55	Major	Mitochondrial disease
Selective involvement of the anterior temporal and inferior frontal lobe	MRI	27	0.55	Major	CADASIL
Hematological manifestations	Clinical	27	0.84	Major	Thrombotic thrombocytopenic purpura; vitamin B12 deficiency; Wilson's disease (hemolytic anemia); copper deficiency
Lacunar infarcts	MRI	27	0.84	Major	Hypertensive ischemic disease; CADASIL; Susac syndrome
Persistent Gd-enhancement and continued enlargement of lesions	MRI	27	0.84	Major	Lymphoma; glioma; vasculitis; sarcoidosis
Mucosal ulcers	Clinical	27	1.22	Major	Behçet's disease
Myorhythmia	Clinical	27	1.22	Major	Whipple's disease
Hypothalamic disturbance	Clinical	26	0.52	Major	Sarcoidosis; neuromyelitis optica; histiocytosis
Recurrent spontaneous abortion or thrombotic events	Clinical	26	0.52	Major	Antiphospholipid antibody syndrome; thrombotic thrombocytopenic purpura; metastatic cancer with hypercoagulable state
Simultaneous enhancement of all lesions	MRI	26	0.52	Major	Vasculitis; lymphoma; sarcoidosis
Rash	Clinical	26	0.82	Major	Systemic lupus erythematosus; T-cell lymphoma; Lyme disease, Fabry disease
T2-hyperintensity in the dentate nuclei	MRI	26	0.82	Major	Cerebrotendinous xanthomatosis

(continues)

Annexe 5. Red Flags (la suite)

Table 1 (continued)

Red flag	Type	Total score	SD	Red flag ^a	Examples of alternative diagnosis
Arthritis, polyarthralgias, myalgias	Clinical	26	1.63	Major	Systemic lupus erythematosus; Lyme disease; fibromyalgia
Amyotrophy	Clinical	25	0.75	Major	Amyotrophic lateral sclerosis; syringomyelia; polyradiculopathy
Headache or meningismus	Clinical	25	0.98	Major	Venous sinus thrombosis; chronic meningitis; lymphoma or glioma, vasculitis, systemic lupus erythematosus
T1-hyperintensity of the pulvinar	MRI	25	0.98	Major	Fabry disease; hepatic encephalopathy; manganese toxicity
Persistently monofocal manifestations	Clinical	24	0.63	Major	Structural lesion (e.g., Chiari malformation); cerebral neoplasm
Large and infiltrating brainstem lesions	MRI	24	1.10	Major	Behçet's disease; pontine glioma
Predominance of lesions at the cortical/subcortical junction	MRI	23	0.41	Major	Embolic infarction; vasculitis; progressive multifocal leukoencephalopathy
Hydrocephalus	MRI	23	0.98	Intermediate	Sarcoidosis or other chronic meningitis; lymphoma or other CNS neoplasm
Punctiform parenchymal enhancement	MRI	23	0.98	Intermediate	Sarcoidosis; vasculitis
Sicca syndrome	Clinical	23	1.33	Intermediate	Sjögren's syndrome
T2-hyperintensities of U-fibers at the vertex, external capsule and insular regions	MRI	22	1.37	Intermediate	CADASIL
Gastrointestinal symptoms	Clinical	22	1.51	Intermediate	Whipple's disease; celiac disease and other malabsorptive states that lead to B12 or copper deficiency
Regional atrophy of the brainstem	MRI	21	0.55	Intermediate	Behçet's disease; adult onset Alexander's disease
Diffuse lactate increase on brain MRS	MRI	21	0.84	Intermediate	Mitochondrial disease
Marked hippocampal and amygdala atrophy	MRI	21	0.84	Intermediate	Hyperhomocystinemia
Loss of hearing	Clinical	21	1.38	Intermediate	Susac's syndrome; glioma; vertebrobasilar infarction
Fulminant course	Clinical	20	0.82	Intermediate	Thrombotic thrombocytopenic purpura; intravascular lymphoma; acute disseminated encephalomyelitis
Symmetrically distributed lesions	MRI	20	0.82	Intermediate	Leukodystrophy
T2-hyperintensities of the basal ganglia, thalamus and hypothalamus	MRI	20	1.03	Intermediate	Behçet's disease; mitochondrial encephalomyopathies; Susac's syndrome; acute disseminated encephalomyelitis
Diffuse abnormalities in the posterior columns of the cord	MRI	20	1.37	Intermediate	B12 deficiency; copper deficiency; paraneoplastic disorder
Increase serum ACE level	Clinical	20	1.86	Intermediate	Sarcoidosis; histiocytosis
Prominent family history	Clinical	19	0.41	Intermediate	Depending on pattern of inheritance suggested by family history: hereditary spastic paraparesis; leukodystrophy; Wilson's disease; mitochondrial disorder; CADASIL
Constitutional symptoms	Clinical	19	1.17	Intermediate	Sarcoidosis; Whipple's disease, vasculitis
Lesions across GM/WM boundaries	MRI	19	1.17	Intermediate	Hypoxic-ischemic conditions; vasculitis; systemic lupus erythematosus
T2-hyperintensities of the temporal pole	MRI	19	1.17	Intermediate	CADASIL
Complete ring enhancement	MRI	18	0.63	Intermediate	Brain abscess; glioblastoma; metastatic cancer
Progressive ataxia alone	Clinical	18	1.10	Intermediate	Multisystem atrophy; hereditary spinocerebellar ataxia; paraneoplastic cerebellar syndrome
Central brainstem lesions	MRI	17	0.75	Intermediate	Central pontine myelinolysis; hypoxic-ischemic conditions; infarct

(continues)

Annexe 5. Red Flags (la suite)

Table 1 (continued)

Red flag	Type	Total score	SD	Red flag ^a	Examples of alternative diagnosis
Predominant brainstem and cerebellar lesions	MRI	17	0.75	Intermediate	Behçet's disease; pontine glioma
Neuropsychiatric syndrome	Clinical	17	1.33	Intermediate	Susac's syndrome; systemic lupus erythematosus; Wilson's disease, GM2 gangliosidosis
Lesions in the center of CC, sparing the periphery	MRI	17	1.33	Intermediate	Susac's syndrome
Seizure	Clinical	16	1.63	Intermediate	Whipple's disease; vasculitis; metastases
Dilation of the Virchow-Robin spaces	MRI	15	0.55	Intermediate	Hyperhomocystinemia ; primary CNS angiitis
Uveitis	Clinical	15	0.84	Intermediate	Sarcoidosis; lymphoma; Behcet's disease
Cortical/subcortical lesions crossing vascular territories	MRI	14	1.21	Intermediate	Ischemic leukoencephalopathy; CADASIL; vasculitis
Pyramidal motor involvement alone	Clinical	13	0.75	Intermediate	Primary lateral sclerosis variant of ALS; hereditary spastic paraparesis
Large lesions with absent or rare mass effect and enhancement	MRI	13	0.98	Intermediate	Progressive multifocal leukoencephalopathy
Gradually progressive course from onset	Clinical	13	1.17	Intermediate	HTLV-1 associated myelopathy; adrenomyeloneuropathy; adrenoleukodystrophy; metachromatic leukodystrophy, B12 deficiency
No "occult" changes in the NAWM	MRI	13	1.33	Intermediate	Lyme disease, isolated myelitis, CADASIL
Brainstem syndrome	Clinical	7	0.41	Minor	Pontine glioma; cavernous angioma; vertebrobasilar ischemia
No enhancement	MRI	8	0.52	Minor	Progressive multifocal leukoencephalopathy; ischemic lesions; metachromatic leukodystrophy
Myelopathy alone	Clinical	9	0.55	Minor	Chiari type 1 malformation; cord compression including cervical spondylosis; B12 or copper deficiency; HTLV1
No optic nerve lesions	MRI	9	0.55	Minor	Metastatic carcinoma; gliomatosis cerebri; toxoplasmosis
Onset before age 20	Clinical	10	0.52	Minor	Mitochondrial encephalomyopathy; leukodystrophy; Friedrich's ataxia
No spinal cord lesions	MRI	10	0.52	Minor	Multiple infarcts; vasculitis; progressive multifocal leukoencephalopathy
Abrupt onset	Clinical	11	1.17	Minor	Cerebral infarction; cerebral hemorrhage; cerebral venous sinus thrombosis
Large lesions	MRI	11	0.75	Minor	Glioblastoma; lymphoma; progressive multifocal leukoencephalopathy
No T1 hypointense lesions (black holes)	MRI	11	0.75	Minor	Ischemic degenerative leukoencephalopathy; progressive multifocal leukoencephalopathy
Onset after age 50	Clinical	12	0.89	Minor	Cerebral infarction; amyloid angiopathy; lymphoma
Marked asymmetry of WM lesions	MRI	12	0.89	Minor	Glioblastoma; lymphoma; cerebral infarction

^aRed flags are ordered from the most "major" to the most "minor" as per subgroup rankings described in text. Major red flags point fairly definitively to a non-MS diagnosis; minor red flags may be consistent with MS or an alternative diagnosis. Intermediate red flags are those for which there was poor agreement and uncertainty among raters about the weighting of the flag for differential diagnosis in MS, especially in isolation of other informative symptoms, signs, and assays. Minor red flags suggest that a disease other than MS should be considered and fully explored, but an MS diagnosis is not excluded.

Annexe 6. Les différents traitements existants sur le marché du traitement de la SEP (reproduit depuis Paul W. O'Connor, Jiwon Oh. Disease-modifying agents in multiple sclerosis.)

Table 22.4

Summary of current Food and Drug Administration-approved disease-modifying agents in relapsing-remitting multiple sclerosis

Generic drug (trade name)	Dosing	Mechanism of action	Adverse effects	Laboratory monitoring	Pregnancy risk category
Glatiramer acetate (Copaxone)	20 mg s.c. daily	Promotes Th2 cell differentiation Interacts with T cells and APCs to promote Th2 state Upregulation of neurotrophic factors	Injection site reactions Postinjection reaction	None required	B
Interferon-β-1a (Avonex) (Rebif)	30 μg i.m. weekly 44 μg s.c. three times weekly	Promotes shift from Th1 to Th2 state Reduces cellular trafficking of inflammatory cells across BBB	Injection site reactions Flu-like reactions Hematologic abnormalities Elevated liver enzymes Exacerbation in pre-existing thyroid disease	Baseline CBC, LFTs CBC, LFTs at 1, 3, 6 months after treatment initiation Periodic CBC, LFTs thereafter (typically twice annually) Baseline thyroid function in patients with pre-existing thyroid disease, then periodically with clinical symptoms	C
Interferon-β-1b (Betaseron) (Extavia)	0.25 mg s.c. every other day 0.25 mg s.c. every other day				
Natalizumab (Tysabri)	300 mg i.v. monthly	Blocks α4 integrin on leukocytes, preventing migration of inflammatory T cells across BBB	Hypersensitivity reactions Progressive multifocal leukoencephalopathy (overall risk ~1:500)	Prior to initiation: Serum JCV Ab, MRI brain with contrast, baseline CBC, LFTs In all patients: Annual (or more frequent) MRI brain with contrast Clinical assessment every 6 months Periodic CBC, LFTs as needed Consider antinatalizumab antibody assessment if evidence of diminished clinical efficacy of natalizumab or hypersensitivity reaction In JCV Ab-negative patients: serum JCV Ab annually In JCV Ab-positive patients: CSF JCV PCR with new MRI lesions	C
Fingolimod (Gilenya)	0.5 mg p.o. daily	Binds sphingosine-1-phosphate receptor on autoaggressive lymphocytes, preventing egress from lymph nodes	Bradycardia, atrioventricular conduction slowing (prolonged QT _c) Macular edema Herpesvirus infections Hypertension Elevated liver enzymes	Baseline LFTs, renal function, VZV serology (consider immunization if no evidence of prior immunity) Baseline ECG, further cardiac assessment if necessary Baseline ophthalmologic assessment, and reassessment at 3–4 months, then with clinical symptoms Periodic CBC, LFTs as needed	C
Mitoxantrone (Novantrone)	12 mg/m ² iv every 3 months, maximum cumulative lifetime dose 140 mg/m ²	Inhibits topoisomerase, causes DNA intercalation, resulting in disruptions in DNA synthesis and repair	Cardiac ventricular dysfunction, congestive heart failure Leukemia	Baseline CBC, LFTs, LVEF CBC, LFTs, and LVEF prior to each dose Assess LVEF pre/post dose when > 100 mg/m ² Assess LVEF annually, even after mitoxantrone discontinuation	D
Teriflunomide (Aubagio)	7 mg or 14 mg p.o. daily	Primarily an inhibitor of DHODH, an enzyme involved in the synthesis of pyrimidines in proliferating cells, resulting in reduction of T- and B-cell activity	Nasopharyngitis, alopecia, nausea, LFT increase	Baseline CBC and LFTs, measure blood pressure, Tb tests Monthly LFTs for the first 6 months, then every 6 months thereafter CBC should be monitored if signs/symptoms of hematologic toxicity	X

s.c., subcutaneous; APC, antigen-presenting cell; i.m., intramuscular; BBB, blood–brain barrier; CBC, complete blood count; LFTs, liver function tests; i.v., intravenous; JCV, JC virus; Ab, antibody; MRI, magnetic resonance imaging; CSF, cerebrospinal fluid; PCR, polymerase chain reaction; p.o., orally; VZV, varicella-zoster virus; ECG, electrocardiogram; LVEF, left ventricular ejection fraction; DHODH, dihydroorotate-dehydrogenase; Tb, tuberculosis.

Annexe 7. Les stratégies de traitement de la SEP (reproduit depuis G. Comi, et al. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis).

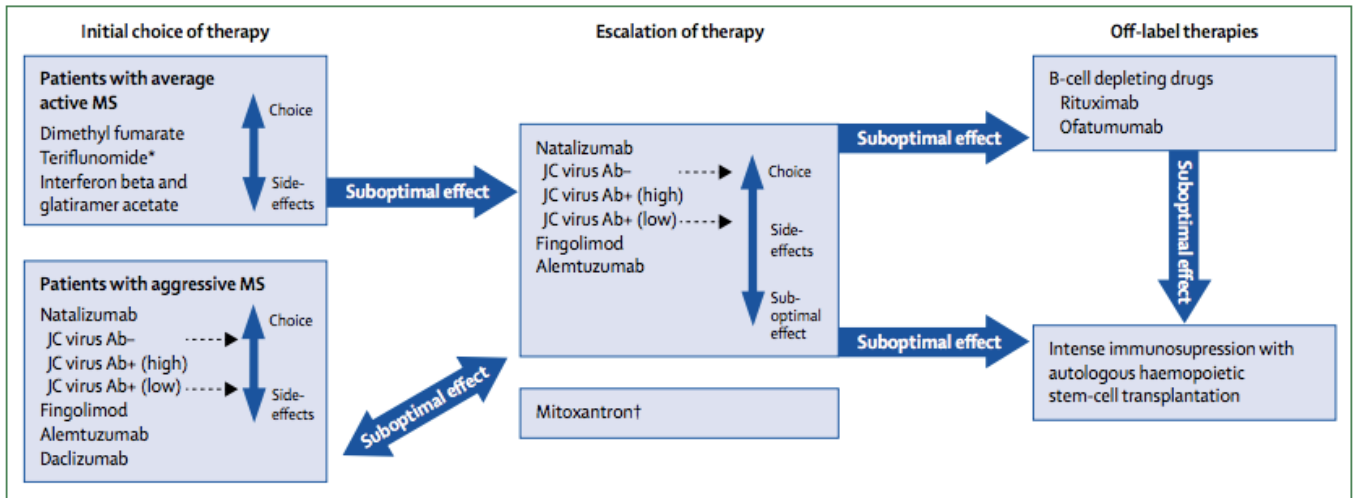


Figure 3: Treatment algorithm for relapsing-remitting MS

In general, the choice of drug used for initial therapy or escalation of therapy should be based on a benefit-risk evaluation and tailored to the individual patient's requirements through a dialogue between the patient and treating neurologist. In cases of adverse or suboptimum effects with one drug, the alternative drug can be tried as the mechanisms of action are quite different. Ab=antibody. MS=multiple sclerosis. *Women planning pregnancy within the next 1-2 years should choose treatments other than teriflunomide. †Owing to serious adverse effects, mitoxantrone is not recommended for ordinary treatment of relapsing-remitting MS.