



**HAL**  
open science

# Élévation de la gamma glutamyl-transferase chez les patients sous fingolimod en traitement de fond d'une sclérose en plaques rémittente-récurrente

Anne-Laure Lajoie

► **To cite this version:**

Anne-Laure Lajoie. Élévation de la gamma glutamyl-transferase chez les patients sous fingolimod en traitement de fond d'une sclérose en plaques rémittente-récurrente. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03596686

**HAL Id: dumas-03596686**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03596686>**

Submitted on 3 Mar 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

-----  
**UFR SANTÉ**

**FACULTÉ de MÉDECINE**

Année 2020/2021

**THÈSE POUR L'OBTENTION**  
**DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 26 octobre

par

Mademoiselle Anne-Laure LAJOYE

Née le 29/09/1993 à Caen (*Calvados*)

**TITRE DE LA THÈSE :**

**Élévation de la gamma glutamyl-transferase chez les patients sous fingolimod en traitement de fond d'une sclérose en plaques rémittente-récurrente.**

**Président : Monsieur le Professeur Olivier MARTINAUD.**

Membres : Monsieur le Professeur Gilles DEFER  
Monsieur le Professeur Vincent DE LA SAYETTE  
Monsieur le Docteur Pierre BRANGER

**Directeur de thèse : Pr Gilles DEFER**



UNIVERSITÉ DE CAEN - NORMANDIE

UFR SANTÉ - FACULTÉ DE MÉDECINE

**Année Universitaire 2020/2021**

**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)

**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUI Thanh-huy Eric	Psychiatrie d'adultes
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie

Mme DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes	M. MAUREL Jean	Chirurgie générale
Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie	M. MILLIEZ Paul	Cardiologie
M. DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique	M. MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M. DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale	M. MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
Mme ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie	M. NORMAND Hervé	Physiologie
M. ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie	M. PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. De communication
Mme FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique	M. PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
M. FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation	Mme PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M. GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation	M. QUINTYN Jean-Claude	Ophthalmologie
M. GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie	Mme RAT Anne-Christine	Rhumatologie
Mme GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention	M. REPESSE Yohann	Hématologie
M. HAMON Martial	Cardiologie	M. REZNIK Yves	Endocrinologie
Mme HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale	M. ROD Julien	Chirurgie infantile
M. HANOUS Jean-Luc	Anesthésie et réa. médecine péri opératoire	M. ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
M. HITIER Martin	Anatomie –ORL Chirurgie Cervico faciale	Mme THARIAT Juliette	Radiothérapie
M. HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique	M. TILLOU Xavier	Urologie
M. ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio vasculaire	M. TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M. JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie	Mme VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie	M. VERDON Renaud	Maladies infectieuses
M. JOUBERT Michael	Endocrinologie	Mme VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M. LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention	M. VIVIEN Denis	Biologie cellulaire
M. LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie		
Mme LE MAUFF Brigitte	Immunologie		
M. LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie		
M. LUBRANO Jean	Chirurgie viscérale et digestive		
M. MAHE Marc-André	Cancérologie		
M. MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire		
M. MARCÉLLI Christian	Rhumatologie		
M. MARTINAUD Olivier	Neurologie		
		<b><u>PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS</u></b>	
		Mme BELLOT Anne	Pédiatrie
		M. DE LA SAYETTE Vincent	Neurologie
		M. GUILLAUME Cyril	Médecine palliative
		M. LE BAS François	Médecine Générale
		M. SABATIER Rémi	Cardiologie
		<b><u>PRCE</u></b>	
		Mme LELEU Solveig	Anglais

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

M.	DERLON Jean-Michel	Neurochirurgie
M.	GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
M.	HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M.	HURAUULT de LIGNY Bruno	Néphrologie
Mme	KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M.	LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LEPORRIER Michel	Hématologie
M.	RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M.	TROUSSARD Xavier	Hématologie
M.	VIADER Fausto	Neurologie



UNIVERSITÉ DE CAEN · NORMANDIE

UFR SANTÉ - FACULTE DE MEDECINE

### **Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

### **Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)

### **Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M.	BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme	BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M.	BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M.	BROSSIER David	Pédiatrie
M.	COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme	DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
M.	ÉTARD Olivier	Physiologie
M.	GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M.	GRUCHY Nicolas	Génétique
M.	ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M.	JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme	KRIEGER Sophie	Pharmacie
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme	LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme	LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M.	MACREZ Richard	Médecine d'urgence
M.	MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M.	MOLIN Arnaud	Génétique



<b>M. SAINT-LORANT Guillaume</b>	Pharmacie
<b>M. SESBOÛÉ Bruno</b>	Physiologie
<b>M. TOUTIRAIS Olivier</b>	Immunologie
<b>M. VEYSSIERE Alexis</b>	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

#### **MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

**M. HUMBERT Xavier**

#### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

<b>Mme ABBATE-LERAY Pascale</b>	Médecine générale
<b>M. BANSARD Mathieu</b>	Médecine générale
<b>M. COUETTE Pierre-André</b>	Médecine générale
<b>Mme NOEL DE JAEGER Sophie</b>	Médecine générale
<b>M. PITHON Anni</b>	Médecine générale
<b>M. SAINMONT Nicolas</b>	Médecine générale
<b>Mme SCHONBRODT Laure</b>	Médecine générale

#### **MAITRES DE CONFERENCES ÉMÉRITES**

<b>Mme DEBRUYNE Danièle</b>	Pharmacologie fondamentale
<b>Mme DERLON-BOREL Annie</b>	Hématologie
<b>Mme LEPORRIER Nathalie</b>	Génétique

#### **Remerciements**

Je tiens avant tout à remercier Mr Gilles Defier de m'avoir proposé ce sujet de thèse et surtout de m'avoir encadrée et motivée tout au long de ce travail, particulièrement sur les débuts. Merci pour vos corrections toujours pertinentes qui m'ont permis de progresser et d'aboutir à un travail, que j'espère, de qualité.

Je remercie le Pr Dao pour son expertise dans le domaine obscur de l'hépatologie, qui a éclairé ma thèse de ses connaissances.

J'adresse également de sincères remerciements au Pr Martinaud d'avoir accepté d'être le président de mon jury et pour sa pédagogie qui nous permet chaque jour d'avancer. Merci au Pr De la Sayette et au Dr Branger de m'avoir honorée de leur présence au sein du jury.

Bien qu'épanouissante, la route est longue avant d'arriver à ce travail. Je remercie toute l'équipe du service de neurologie, surtout Mr Abrous et Mr Chevanne pour leur soutien tout au long de ce travail. Merci à tous mes co-internes de neurologie pour ces moments de partage sur nos chemins de thésards. Merci à Mathilde D, qui malgré ses propres péripéties dans son travail de thèse, m'a soutenue et encouragée.

Merci au Dr Amandine Lecarpentier, au Dr Manon Louis-Ferdinand, aux futurs docteurs Benjamin Lachey, Moïse Niaux et Florent Schmitt et à Lynn Wehrung pour ces années d'externat passées ensemble, pour leur amitié et leur soutien indéfectible. Et merci à tous ceux que je n'ai pas cités mais que je n'oublie pas.

Je remercie du fond du cœur ma famille pour m'avoir appris l'humilité et la force du travail, pour m'avoir encouragé dans un domaine qu'ils ne connaissaient pas. Merci à mon frère Thomas, pour ta complicité et ton admiration sans faille.

Un dernier remerciement au Pr Bernard Guillois, à Mme Pelluault sans lesquels je ne serais arrivée là et au Dr Laurent Milesi pour ses encouragements.

## **Abréviations**

Ac = Anticorps

ADN = Acide DésoxyriboNucléique

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

AINS = Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

ALAT = ALanine AminoTransferase

ASAT = ASpartate AminoTransferase

AVC = Accident Vasculaire Cérébral

BH = Bilan Hépatique

BHE = Barrière Hémato-Encéphalique

BPCO = BronchoPneumopathie Chronique Obstructive

CAT = Conduite à tenir

CCR7 = Chemokine Receptor Type 7

CHU = Centre Hospitalo-Universitaire

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

CYP = CYtochrome P

DILI = Drug Induced Liver Injury

EBV = Ebstein Barr Virus

ECBU = Examen CytoBactériologique des Urines

EDMUS = European Database for Multiple Sclerosis

EDSS = Expanded Disability Status Scale

EI = Effet Indésirable

EMA = European Medical Agency

ERO = Espèces Réactives de l'Oxygène

ET = écart-type

Fingolimod-P = Fingolimod-Phosphate

Gamma-GT = Gamma-Glutamyl Transferase

GGT = Gamma-Glutamyl Transferase

GGT max = valeur maximale de gamma-glutamyl transferase

HLA = Human Leucocyte Antigen

HTA = HyperTension Artérielle

HPV = Human PapillomaVirus

IFN = InterFeroN

IQR = Intervalle InterQuartile

IM = IntraMusculaire

IRM = Imagerie par Résonance Magnétique

LB = Lymphocyte B

LEMP = LeucoEncéphalopathie Multifocale Progressive

LKM = Liver Kidney Microsome

LSN = Limite Supérieure de la Normale

LT = Lymphocyte T

N = Normale

NADPH = Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate

NAFLD = Non Alcoholic Fatty Liver Disease

NASH = Non Alcoholic SteatoHepatitis

NEJM = New England Journal of Medicine

OFSEP = Observatoire Français de la Sclérose en Plaques

PAL = Phosphatases ALcaline

PO = Per Os

PRES = Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible

PTPM = Pore de Transition de Perméabilité Membranaire

RCP = Résumé des Caractéristiques du Produit

SC = Sous-cutané

SEP = Sclérose en plaques

SEP-RR = Sclérose en plaques Rémittente-Récurrente

SNC = Système Nerveux Central

SpK = Sphingosine Kinase

S1P = Sphingosine-1-Phosphate

S1PR = Récepteur à la Sphingosine-1-Phosphate

TB = Tuberculose pulmonaire

TNF = Tumor Necrosis Factor

VLDL = Very Low Density Lipoprotein

VZV = Virus Varicelle Zona

## Index des Tableaux

Tableau 1 = Les différents traitements de fond de la SEP	7
Tableau 2 = Principaux changements de RCP du fingolimod au cours du temps	16
Tableau 3 = Tableau des caractéristiques initiales des patients	41
Tableau 4 : Répartition des patients présentant une perturbation du bilan hépatique associée à l'augmentation des GGT en fonction de la valeur maximale des GGT	52
Tableau 5 : Évolution de la prise en charge en fonction de l'existence ou non d'une élévation des GGT	53
Tableau 6 : Évolution de la prise en charge dans le groupe GGT augmentées en fonction de la valeur maximale des GGT (< ou > ou égale à 5N)	54
Tableau 7 : Résultats des explorations hépatiques et évolution des gamma-GT en fonction de la prise en charge	57
Tableau 8 : Les différents types de lymphocytes	79
Tableau 9 : Classification de l'élévation des enzymes hépatiques selon les critères CTCAE	83

## Index des figures

Figure 1 : Représentation schématique d'un neurone (selon l'Institut du Cerveau)	1
Figure 2 : Représentation schématique de la réponse immunitaire dans la sclérose en plaques (Hemmer et al, Nature reviews, 2002)	4
Figure 3 : Mécanismes moléculaires et cellulaires de la SEP (selon l'Institut du Cerveau)	5
Figure 4 : Mécanismes d'action des traitements de fond approuvés dans la SEP et thérapies cellulaires (MJ Mansilla, Cellular and Molecular Immunology, 2021)	9
Figure 5 : Mécanisme d'action du fingolimod (A Chardin, Lettre du Pharmacologue Vol 26)	12
Figure 6 : Différents types d'hépatotoxicité selon les cellules atteintes (L. Meunier, J. Ursis Bedoya et D Larrey, 2017)	20
Figure 7 : Réactions catalysées par la gamma-glutamyl transférase	25
Figure 8 : Flow Chart	39
Figure 9 : Probabilité de conserver des gamma-GT normales sous fingolimod au cours du temps	45
Figure 10 : Courbe des patients n'ayant pas encore obtenu leur valeur maximale des GGT	47
Figure 11 : Probabilité de conserver des GGT normales sous fingolimod en fonction du sexe	48
Figure 12 : Probabilité de conserver des GGT normales sous fingolimod en fonction de l'existence ou non d'une perturbation antérieure du bilan hépatique sous un précédent traitement de fond de la SEP	49
Figure 13 : Probabilité de conserver des GGT normales sous fingolimod en fonction de l'existence ou non d'un surpoids	50
Figure 14 : Probabilité de conserver des GGT < 5N, en fonction de l'existence ou non d'une perturbation initiale du bilan hépatique	51
Figure 15 : Évolution des GGT et des ALAT au cours du temps chez le patient 1	58
Figure 16 : Évolution des GGT au cours du temps chez le patient 2 après réduction du fingolimod à demi-dose	59
Figure 17 : Différenciation des LT CD4+ naïfs en LT helper (M Salou, 2013)	79
Figure 18 : Frise historique des traitements de la SEP (J Thompson)	80
Figure 19 : CAT devant une augmentation des gamma-GT associée à une cholestase (JL Payen et G Le Cosquer, 2021)	81
Figure 20 : CAT devant une augmentation des gamma-GT associée à une hépatite (JL Payen et G Le Cosquer, 2021)	81
Figure 21 : CAT devant une augmentation isolée des gamma-GT (JL Payen et G Le Cosquer, 2021)	82

## SOMMAIRE

### Sommaire

<b>I. INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
1. La sclérose en plaques	1
1. Définition et généralités	1
2. Pathogénèse de la sclérose en plaques	3
2. Traitements de fond de la sclérose en plaques	6
3. Le Fingolimod (GILENYA)	10
1. Présentation et indications	10
2. Pharmacocinétique du fingolimod	11
3. Mécanismes d'action du Fingolimod dans la SEP	12
1. Mécanisme principal (indirect) par son action immunitaire	12
2. Action directe du fingolimod sur les cellules du SNC	14
4. Effets indésirables et pharmacovigilance	15
1. Données de sécurité générales concernant le fingolimod	15
2. Pharmacovigilance appliquée au fingolimod : effets indésirables et gestion des risques médicamenteux.	16
5. Hépatotoxicité médicamenteuse et gamma-GT	19
1. Généralités sur l'hépatotoxicité médicamenteuse	19
2. Types de lésions hépatiques	20
3. Mécanismes de l'hépatotoxicité médicamenteuse	22
4. Facteurs de risque d'hépatotoxicité médicamenteuse	24
5. Les gamma-glutamyl transférases	25
1. Définition	25
2. Quelle place des GGT au sein du bilan hépatique ?	26
3. Médicaments entraînant une augmentation des gamma-GT	27
4. Étiologies de l'augmentation des GGT et conduite à tenir	28
6. Iatrogénie hépatique et sclérose en plaques	29
1. Iatrogénie hépatique des traitements de la SEP	29
2. Iatrogénie hépatique sous fingolimod	30
7. Intérêts de l'étude	31

<b>II. MATERIELS ET METHODES</b>	<b>32</b>
1. Sélection des patients	32
2. Objectifs	33
1. Objectif principal	33
2. Objectifs secondaires	33
3. Type d'étude et recueil des données	34
1. Type d'étude	34
2. Recueil des données	34
1. Objectif principal	34
2. Objectifs secondaires	35
1) Profil de l'élévation des gamma-GT	35
2) Conséquences sur la prise en charge thérapeutique du patient	36
3) Résultats des explorations hépatiques réalisées	36
4. Aspects éthiques	37
5. Analyses statistiques	38
<b>III. RESULTATS</b>	<b>39</b>
1. Population étudiée	39
2. Résultats de l'objectif principal	42
1. Prévalence de l'augmentation des gamma-GT > LSN	42
2. Facteurs de risque	42
3. Objectifs secondaires	45
1. Probabilité d'élévation des gamma-GT au cours du temps sous fingolimod	45
2. Description de la population présentant des gamma-GT augmentées : cinétique de l'augmentation des GGT et valeurs maximales atteintes.	46
3. Probabilité de conserver des GGT dans les valeurs normales en fonction de la présence ou non de facteurs de risque	48
4. Probabilité de conserver des GGT en-dessous de 5N en fonction du bilan hépatique initial, normal ou perturbé	51
5. Existence d'une augmentation des transaminases et des phosphatases alcalines associée	52
6. Retour des GGT à des valeurs normales sous fingolimod	53
7. Conséquences sur la prise en charge	53
8. Résultats des explorations hépatiques et évolution des GGT	56

en fonction de la prise en charge

<b>IV. DISCUSSION</b>	<b>60</b>
1. Objectifs principaux	60
1. Prévalence des anomalies biologiques hépatiques	60
2. Facteurs de risque d'élévation des gamma-GT	61
2. Apports des résultats des objectifs secondaires	63
1. Cinétique de l'élévation des gamma-GT et GGT > 5N	63
2. Élévation associée des transaminases	63
3. Conséquences sur la prise en charge	64
3. Limites de l'étude	65
4. Perspectives	67
1. Question de l'existence de lésions hépatiques définitives	67
2. Étiologie de l'augmentation des gamma-GT	68
3. Prise en charge et suivi du patient traité par fingolimod : recommandations complémentaires	70
<b>V. CONCLUSION</b>	<b>72</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>73</b>
<b>Annexes</b>	<b>80</b>

## **INTRODUCTION**

### **I. La sclérose en plaques**

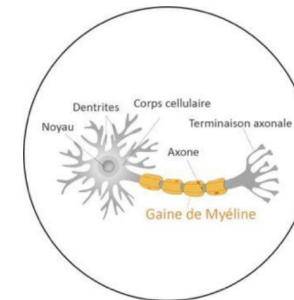
#### *1. Définition et généralités*

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique affectant le système nerveux central (SNC). Elle survient préférentiellement chez l'adulte jeune et prédomine chez la femme. On constate une aggravation du sex-ratio sur ces dernières décennies en défaveur de la femme, actuellement autour de 3:1 en France (1–3). La SEP associe :

- Un processus auto-immun inflammatoire, admis comme l'évènement déclencheur
- Un processus neurodégénératif.

Il s'agit d'une maladie auto-immune à médiation cellulaire (3) : Des cellules immunitaires auto-réactives provoquent une réaction inflammatoire qui entraîne la destruction de la gaine de myéline entourant l'axone des neurones. (Figure 2). L'axone est relativement préservé au stade initial (3).

On observe sur le plan histologique des lésions inflammatoires au sein de la substance blanche du SNC qui correspondent à des **plaques de démyélinisation (4)**.



***Figure 1 : Représentation schématique d'un neurone, selon l'Institut du Cerveau (5) :***

Les **neurones** sont chargés de la transmission des informations au sein du système nerveux. Ils sont composés d'un corps cellulaire, d'un axone et de prolongements terminaux (les dendrites). L'**axone** est entouré d'une gaine de lipides, la **myéline**, qui agit comme un isolant électrique, protège l'axone et accélère la transmission de l'influx nerveux. La myéline constitue la **substance blanche** du cerveau.

Les plaques de démyélinisation entraînent l'apparition de **symptômes neurologiques** qui dépendent de la localisation de la plaque.

La sclérose en plaques est classée selon son profil évolutif (6–8) :

- La forme **rémittente-récurrente** (SEP-RR), caractérisée par des poussées de symptômes neurologiques suivies de périodes de rémission. 85% des patients ayant une SEP sont initialement diagnostiqués avec une forme RR et la majorité des patients évoluera vers une forme secondairement progressive. En bloquant précocement l'attaque immunitaire, l'objectif est de retarder le passage à la forme secondairement progressive.
- La forme **secondairement progressive**, caractérisée par l'aggravation progressive des déficits neurologiques après une forme rémittente-récurrente.
- Enfin, environ 15% des patients développera une forme progressive d'emblée, appelée forme **progressive primaire** qui se manifeste le plus souvent par des troubles de la marche progressifs (paraparésie spastique) ou une ataxie progressive.

Une échelle de handicap, la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) permet de suivre l'évolution clinique de la maladie.

L'étiologie de la sclérose en plaques est multifactorielle (3). Elle regroupe :

- Des **facteurs de susceptibilité génétique** (prédisposants) : contrairement aux maladies héréditaires, ils nécessitent la conjonction avec un facteur environnemental pour que la maladie s'exprime (9). Les gènes impliqués sont nombreux : gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA), gènes codants pour des protéines immunitaires (récepteurs d'interleukines 2 et 7 ou récepteurs du *tumor necrosis factor* (TNF)).
- Les **facteurs environnementaux** : l'infection par le virus *Epstein Barr* lorsqu'elle survient après l'enfance (par similitude entre le virus et une protéine de la myéline), la carence en vitamine D, l'exposition tabagique, une hygiène excessive ou une obésité.

## 2. Pathogénèse de la sclérose en plaques

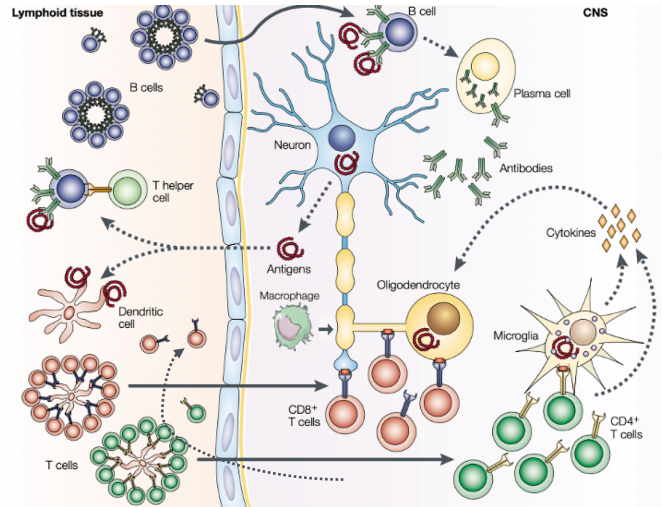
Les lésions ou « plaques » de la sclérose en plaques sont caractérisées par 4 composantes (4,5) :

- Inflammation
- Démyélinisation
- Dégénérescence axonale
- Remyélinisation

**Inflammation** : L'inflammation intervient suite à l'agression du système nerveux par les cellules immunitaires de l'hôte. On distingue 2 étapes (**Figure 3**) :

- *Activation d'un clone lymphocytaire autoréactif* (T CD4+, T CD8+ ou B) vis-à-vis d'un antigène protéique du système nerveux central (10). Elle fait suite à la présentation de l'antigène par une cellule présentatrice d'antigènes au sein des ganglions lymphatiques. S'ensuit une *prolifération* visant à la production d'un clone lymphocytaire.
- *Infiltration du SNC* : Après rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE), le lymphocyte activé pénètre dans le système nerveux central pour se lier à son antigène spécifique.
  - o *S'il s'agit d'un LB* : la liaison à son ligand spécifique, permet sa différenciation en plasmocyte et la production **d'anticorps** ayant un rôle pathogène. Ils permettent également l'activation des LT (via la présentation antigénique) et leur différenciation par la sécrétion de cytokines.
  - o *S'il s'agit d'un LT CD8+* : la liaison à son ligand spécifique aboutit à l'**apoptose** de la cellule exprimant l'antigène.
  - o *S'il s'agit d'un LT CD4+* : la liaison à son ligand à son ligand spécifique permet sa différenciation en LT TH1, TH2 ou TH17, les voies **TH1 et TH17** (pro-inflammatoires) étant privilégiées. Elle aboutit à la production de cytokines pro-inflammatoires qui permettent le recrutement de **macrophages** et la phagocytose de la gaine de myéline.

Le processus inflammatoire correspond donc à l'infiltration du SNC par des lymphocytes, principalement T et **CD8+** (11), et des **macrophages**. L'inflammation prédomine au stade précoce de la maladie et est associée aux rechutes et à la charge lésionnelle IRM. La phase de progression est quant à elle associée à la neurodégénérescence.

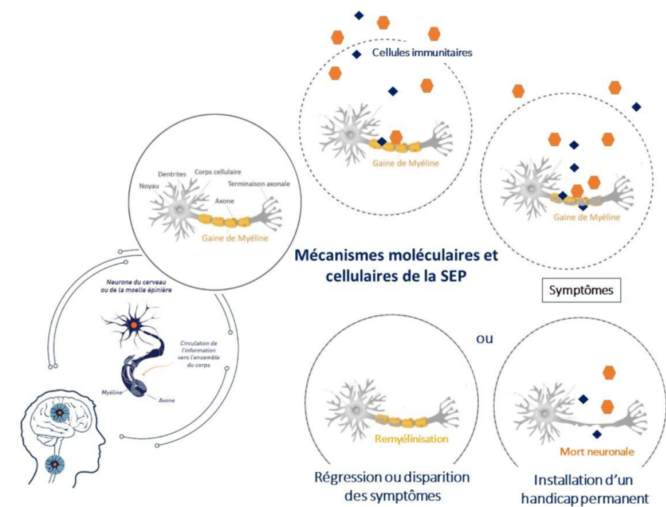


**Figure 2 : Représentation schématique de la réponse immunitaire dans la sclérose en plaques** (d'après Hemmer et al, *Nature reviews*, 2002) (10)

**Démyélinisation** : L'attaque de la gaine de myéline et des oligodendrocytes par les cellules immunitaires aboutit à la **mise à nue de segments d'axones**. Sans la gaine de myéline, la transmission de l'influx nerveux ne se fait plus. Les symptômes neurologiques apparaissent.

**Dégénérescence axonale** : Privé de sa gaine protectrice, l'axone se rétracte et le corps cellulaire meurt. La mort neuronale (neuropathie) empêche toute récupération et peut aboutir à une atrophie cérébrale importante aux stades évolués.

**Remyélinisation** : ce processus a été décrit depuis 1961 (8) : on observe parfois une réparation spontanée de la myéline par les oligodendrocytes. Si la remyélinisation est précoce, elle évite la mort neuronale et peut permettre une récupération des symptômes. La remyélinisation est en fait souvent **incomplète** (prédomine en périphérie de la plaque) et variable suivant les lésions et les patients : cette réparation endogène échoue, avec le temps et la répétition des épisodes démyélinisants, à compenser les dommages induits par la maladie.



**Figure 3 : Mécanismes moléculaires et cellulaires de la SEP selon l'Institut du Cerveau** (5).

Outre les neurones, d'autres cellules ont un rôle central dans la pathogénèse de la SEP. C'est le cas des **astrocytes**. Ce sont les cellules majoritaires du SNC **qui prolifèrent** et **contribuent à l'inflammation** par différents mécanismes : altération de la BHE, sécrétion de métalloprotéases, de  $TNF\alpha$ , de chémokines, et expression de molécules d'adhésion. **La gliose astrocytaire (astrogliose)** qui en résulte peut empêcher la migration de cellules réparatrices au sein des lésions (donc la réparation axonale ou la remyélinisation).

## II. Les traitements de fond de la sclérose en plaques

On distingue :

- **Le traitement de la poussée**, représenté par les corticoïdes principalement.
- **Les traitements de fond**, qui réduisent la fréquence des poussées, donc la progression du handicap. Il n'existe pas de traitement pouvant réverser les atteintes neurologiques une fois constituées. Ces traitements agissent sur la réponse immunitaire, soit de façon :
  - o *Immunomodulatrice* (en modifiant l'équilibre immunologique)
  - o *Immunosuppressive* (en modifiant la distribution des cellules immunocompétentes), c'est le cas du Gilenya.

On classe les traitements de fond en (3,12) :

- **Traitements de 1<sup>ère</sup> ligne** : d'efficacité limitée, ils réduisent la fréquence des poussées de 30-50% par une action antiproliférative *diffuse* sur l'ensemble des cellules immunitaires.
- **Traitements de 2<sup>nd</sup>e ligne** : d'efficacité supérieure, ils réduisent la fréquence des poussées de 50-70%. Ils sont plus efficaces sur les formes actives ou très actives de la maladie mais sont responsables d'effets indésirables potentiellement plus graves. Ils agissent par une action plus *ciblée* sur le système immunitaire.
- **Traitements de 3<sup>e</sup> ligne et de dernière intention, qui induisent une déplétion immunitaire profonde et restaurent une tolérance immunitaire.**

2 stratégies s'opposent (13):

- **Stratégie d'escalade**, où l'on débute par les traitements de 1<sup>ère</sup> ligne, ayant un meilleur profil de tolérance. En cas d'échec, on relaie ensuite par les traitements de 2<sup>e</sup> puis de 3<sup>e</sup> ligne.
- **Stratégie d'induction**, où l'on débute d'emblée par des immunosuppresseurs forts. Cette phase d'induction est suivie d'une phase de maintenance utilisant des traitements mieux tolérés (désescalade thérapeutique). La stratégie d'induction est **réservée aux formes agressives de SEP** en raison du risque iatrogène des molécules utilisées en induction.

Le **tableau 1** récapitule les différents traitements de fond disponibles avec leurs indications, mécanismes d'action, voies administration, leurs principaux effets secondaires, leur monitoring et leur score de probabilité d'hépatotoxicité (selon le Livertox). Le **figure 4** illustre le mécanisme d'action des différents traitements de fond.

Générique	Spécialité	Mécanisme d'action principal	TE*	Voie *2 Schéma de prise	EI fréquents	EI graves	Monitoring	Tx H
<b>Traitements de 1<sup>ère</sup> ligne</b>								
Interferon B 1-a	AVONEX REBIF PLEGRIDY	Diminue l'activation et la prolifération des LT. Restaure les fonctions suppressives	32%	IM, sauf pour Plegriidy en SC	Syndrome grippal Réactions au site d'injection Augmentation des enzymes hépatiques	Rares Hépatotoxicité	NFS et BH	A
Interferon B 1-b	BETAFERON EXTAVIA		34%	SC				
Acétate de Glatramère	COPAXONE	Privilégie la différenciation des LT dans voies anti-inflammatoires (TH2)	29%	SC	Réaction aux sites d'injection Lipoatrophie Allergie	Rares (Réaction anaphylactique, convulsions, hépatotoxicité)	Aucun	B
Diméthylfumarate	TECFIDERA	Diminue la sécrétion de cytokines inflammatoires Action antioxydante	51%	PO (2/jours)	Flush Troubles digestifs Lymphopénie	LEMP	NFS, Créatinine, ECBU, BH IRMc	C
Teriflunomide	AUBAGIO	Inhibe prolifération des LT et LB autoréactifs et privilégie voies anti-inflammatoires	35%	PO (1/jour)	Nausées, diarrhée Alopécie Rash	Tératogène	NFS et BH	D
+/- Fingolimod	GILENYA	Possibilité de l'utiliser en 1 <sup>ère</sup> ligne si forme très agressive de SEP RRR (cf paragraphe IV.1)						
<b>Traitements de 2<sup>nd</sup>e ligne (ou de Haute efficacité)</b>								
Natalizumab	TYSABRI	Anti- $\alpha$ 4 intégrine : Inhibe l'interaction entre l'intégrine VLA-4 des lymphocytes et VCAM-1 des endothéliales : Évite l'infiltration du SNC par les LB et LT à travers la BHE	68%	IV (1/mois) Intra hospitalier	Nausées, vertiges Prurit, rash Frissons Infections	LEMP +++ Allergie	NFS, BH et rénal, ECBU, Sérologie et Index JC IRMc	C
Fingolimod	GILENYA	Inhibe la sortie des lymphocytes des ganglions lymph. (Immunodépression périphérique)	52%	PO (1/jour)	<b>Bradycardie</b> , Bloc de conduction <b>Lymphopénie</b> Infections Perturbations du BH	<b>Cédème maculaire</b> <b>Cancers cutanés (CBC, mélanome)</b> LEMP, VZV Encéphalite herpétique Hypersensibilité Hépatotoxicité Tératogène	Initial : Scope (TA, pouls) Sérologie VZV Suivi : NFS, BH Cs ophtalmo et dermato IRMc	C
Ocrelizumab (+ indication dans SEP PP)	OCREVUS	$\Delta$ anti-CD20 : Déplétion des LB (mais pas des plasmocytes)	47%	IV (2 perfusions de 300mg espacées de 15j puis 1 perfusion de 600mg /6 mois)	<b>Réactions à la perfusion (asthénie, céphalées, nausées, prurit) = 40%</b> Infections VAS, urinaires et herpétiques Neutropénie	1 cas de LEMP après Natalizumab, ↑ Risque néoplasique Anaphylaxie	NFS et BH Sérologie VHB initiale IRMc	D

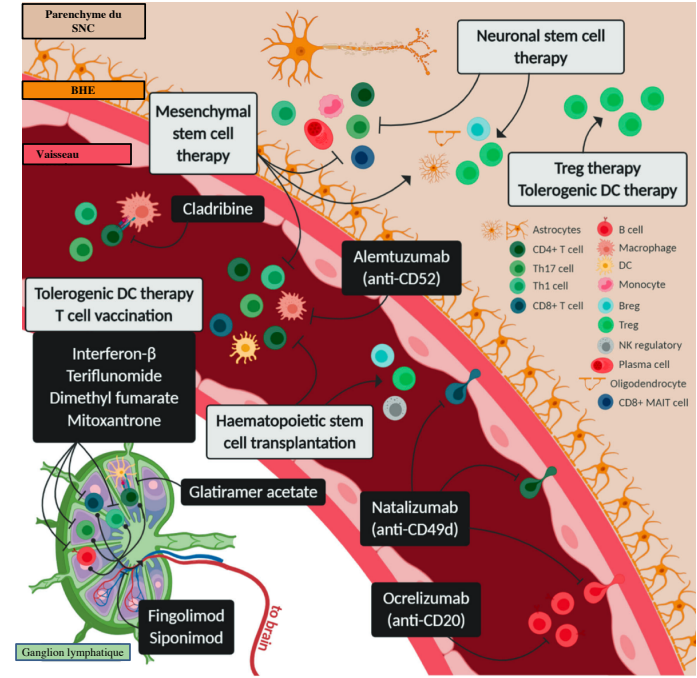


3 <sup>e</sup> ligne ou Traitements d'induction (formes très agressives de SEP*)								
Mitoxantrone (Formes agressives de SEP RR mais aussi SP)	ELSEP NOVANTRONE	Chimiothérapie anthracyclique Diminue l'activation et la prolifération des LT	85%	IV (Mensuel 12mg/m <sup>2</sup> pendant 6 mois)	Nausées, vomissements Alopécies Infections urinaires Leucopénie Aménorrhée transitoire ou définitive	<b>Cardiotoxique</b> : FEVG < 50% asymptomatique (5%) voire ICC <b>LAM</b> (0,8%)	NFS avant chaque cure + J10, puis /3mois pendant 5 ans <b>FEVG</b> annuelle et jusque 5 ans après traitement	D
Alemtuzumab φ	LEMTRADA	<b>Ac</b> anti-CD52 : Apoptose des monocytes et lymphocytes par liaison au CD52.	52%	IV (12mg/j sur 5j, à répéter 1 an après sur 3j)	<b>Réactions lors de la perfusion</b> Infections <b>Autoimmunité</b> par reconstitution immunitaire anormale : <b>Dysthyroïdie</b> (40%) Coagulopathie	PTT (3%) Néphropathie auto-immune Infections <b>HSV</b> (3%) Encéphalite listérienne	NFS, créatinine et TSH tous les 3 mois sur 4 ans, Sérologie VZV, Prophylaxie par acyclovir	D
Cladribine φ	MAVENCLAD	Analogue nucléosidique de la déoxyadénosine qui induit l'apoptose des LB et LT CD4+	58%	PO (5j/mois pendant 2 mois à répéter 1 an après)	<b>Lymphopénie</b> Infections ( <b>Zona</b> )	TB Tumeurs Tératogène LEMP	Suivi : NFS, BH, IRMc + Injital : Quantiferon Sérologies VIH, VHB, VZV HPV et TB	E

**Traitement de dernière intention**  
 Autogreffe de cellules souches hématopoïétique  
 Cyclophosphamide à haute dose

\* Taux d'efficacité sur les rechutes  
 \*2 Voie d'administration  
 SEP RR très agressive = plus de 2 poussées avec séquelles en 1 an  
 Abréviations : TE : taux d'efficacité, EI : effets indésirables, Tx H : toxicité hépatique c : cellules, **lymph.** = lymphatique  
 IM : intramusculaire SC : sous-cutané PO : voie orale  
 NFS : Numération formule sanguine, BH : bilan hépatique, LEMP : leucoencéphalite multifocale progressive, **Ac** : anticorps, VAS : voies aériennes supérieures  
 VZV : virus varicelle zona, HPV : human papillomavirus, VIH : virus de l'immunodéficience humaine, JC : virus JC, VHB : virus de l'hépatite B  
**Ac** : anticorps, TB : tuberculose pulmonaire, PTT : purpura thrombotique thrombocytopenique  
 FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ICC : insuffisance cardiaque congestive LAM : leucémie aiguë myéloïde ETT : échocardiographie  
 φ : médicaments peu utilisés car hors AMM

**Tableau 1 : Les différents traitements de fond de la SEP** (notamment d'après J. Thompson, The Lancet, 2018 et le Livertox pour la toxicité hépatique (12–15))



**Figure 4 : Mécanismes d'action des traitements de fond approuvés dans la SEP et thérapies cellulaires.** d'après MJ Mansilla, Cellular and Molecular Immunology, 2021 (16)

### III. Le Fingolimod (GILENYA)

#### 1. *Présentation et indications*

Le Fingolimod est un dérivé de la myriocine, une molécule découverte en 1992, à partir du champignon *Isaria sinclairii* qui était jusqu'alors utilisé en médecine traditionnelle.

Le principal mécanisme d'action du fingolimod est **immunologique** : la forme active du fingolimod **module les récepteurs à la sphingosine-1-phosphate (S1P)**.

Son mode d'action immunologique est original : il s'agit d'un **agoniste** des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate qui **séquestre de façon réversible les lymphocytes au niveau des organes lymphoïdes secondaires** en inhibant leur sortie. Il en résulte une **diminution du nombre de lymphocytes circulants** ce qui diminue l'infiltration du SNC par les cellules inflammatoires. Il agit donc comme un immunosuppresseur.

Indépendamment de son action immunitaire, il **pénètre dans le SNC** où il peut exercer des effets cellulaires directs multiples (cf infra).

La mise en évidence de ses propriétés **lymphopéniantes** a conduit à son utilisation en prévention du rejet de greffe avant de l'utiliser dans la sclérose en plaques.

C'est ainsi le **premier traitement oral** de la SEP, disponible depuis 2012 (cf frise historique des traitements de la SEP en annexe).

Il est indiqué dans les **formes très actives de sclérose en plaques rémittentes-récurrentes**.

- Soit comme traitement de **2<sup>nde</sup> ligne**, après échec d'un premier traitement de fond bien conduit.
- Soit d'emblée, en **1<sup>ère</sup> ITT, dans les formes agressives**, définies par : au moins **2** poussées cliniques avec handicap sévère (EDSS > 4) **sur 1 an** associées à au moins 1 lésion rehaussée au gadolinium sur l'IRMc ou à une augmentation de la charge lésionnelle en T2.

Son **efficacité** a été prouvée par plusieurs études :

- Contre placebo dans **FREEDOMS I** et **FREEDOMS II** avec une réduction du taux annualisé de poussées respectivement de 50% et de 48% dans ces études (17,18).
- Comparativement à l'INF  $\beta$  1a dans l'étude **TRANSFORMS**, et confirmée par une **métabolisme de 2020 avec renouvellement de son AMM en 2020 (19,20)**.

Les effets anti-inflammatoires du Fingolimod ne ralentissent pas la progression de la maladie dans les SEP de forme primaire progressive (**étude INFORMS (21)**), il n'a donc pas l'indication dans les formes PP de SEP.

Il s'agit du premier médicament ayant l'AMM dans la SEP pédiatrique chez **l'enfant de plus de 10 ans** selon les mêmes conditions que chez l'adulte (**Étude PARADIGMS NEJM 2018 (22)**)

**Le fingolimod est tératogène** avec la découverte d'un risque de malformations congénitales multiplié par 2 (soit de 2-3%) chez les femmes exposées au fingolimod pendant la grossesse en comparaison à la population générale (**selon le registre EUROCAT**). En effet, des cardiopathies congénitales parfois majeures comme la tétralogie de Fallot, des anomalies rénales et musculo-squelettiques ont été décrites après commercialisation. Le fingolimod est donc contre-indiqué depuis 2019 chez la femme enceinte. Son utilisation chez la femme en âge de procréer nécessite un test de grossesse négatif au préalable et une contraception efficace pendant le traitement et au moins 2 mois après son arrêt. En cas de désir de grossesse, l'arrêt du fingolimod doit se prévoir au moins 2 mois avant le projet de grossesse. (Lettre de l'ANSM aux professionnels de santé de 2019 (23)).

Chez la femme enceinte, sont autorisés, les interférons-bêta, l'acétate de glatiramer et l'azathioprine (hors AMM pour ce dernier).

#### 2. *Pharmacocinétique du fingolimod*

**La dose recommandée lors de l'administration** est de **0,5mg/j** par **voie orale** (sauf chez les enfants de poids < 40kg où la dose de 0,25mg est recommandée)

- Les études ont montré une efficacité similaire du fingolimod aux doses de 0,5mg et 1,25mg mais avec un profil de tolérance meilleur à 0,5mg, les effets indésirables étant plus marqués aux doses de 1,25 et 5mg (2). La dose de 0,5mg est la dose homologuée car apparaissant comme ayant le meilleur rapport bénéfice/risque.
- La biodisponibilité est > 90% par voie orale avec une demi-vie longue de 6 à 9 jours. Une seule prise par jour est ainsi nécessaire.

**Le fingolimod est une prodrogue, activé par phosphorylation réversible** en intracellulaire en sa forme active le fingolimod-phosphate (**fingolimod-P**) par la sphingosine kinase (**SpK**). A noter que le fingolimod (prodrogue) peut franchir la BHE pour y être phosphorylé par les SpKs endogènes du SNC, ce n'est pas le cas de sa forme active, le fingolimod-P qui est une molécule polaire.

**Le métabolisme est hépatique :**

- Le fingolimod-P est **déphosphorylé** en sa forme active, le fingolimod, par la *sphingosine phosphatase*.
- S'ensuit une **hydroxylation** et une **oxydation (irréversibles)** en métabolites inactifs hydrosolubles, éliminables par voie urinaire. Ces réactions de phase 1 sont catalysées par les cytochromes P 450 et, dans le cas du gilenya, majoritairement par l'isoenzyme **CYP 4F2**.

**Il existe peu d'interactions médicamenteuses** avec le fingolimod car peu de médicaments sont métabolisés par ce cytochrome. Il n'existe notamment pas d'interaction avec les médicaments inducteurs ou inhibiteurs du CYP3A4. En revanche, les concentrations sériques du fingolimod sont augmentées jusque 70% en présence de kétoconazole, un inhibiteur des CYP 4F2.

**L'élimination est urinaire** sous forme de métabolites inactifs. Une faible proportion de fingolimod et de fingolimod-P est éliminée sous forme inchangée dans les fèces.

La pharmacocinétique du fingolimod n'est pas modifiée par l'origine ethnique, le sexe ni par une insuffisance rénale ou hépatique de stade léger à modéré.

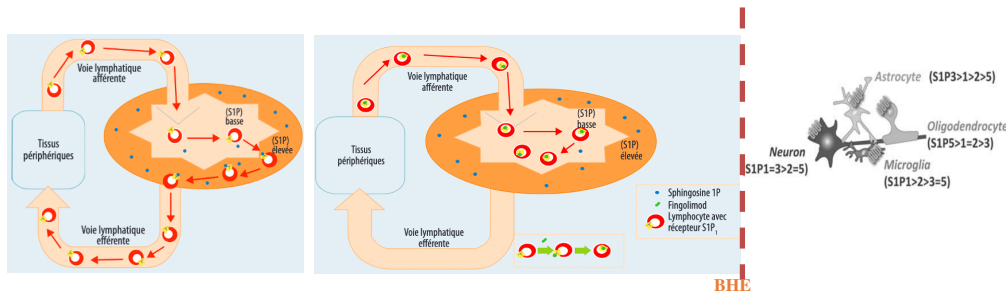
### 3. Mécanismes d'action du fingolimod dans la SEP

#### 1. Mécanisme principal (indirect) par son action immunitaire

##### **Caractéristiques des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate (S1PRs) :**

- **Récepteurs couplés aux protéines G dont il existe 5 sous-types** (types 1 à 5) : les types 1 à 3 sont **ubiquitaires** ce qui explique les **effets indésirables potentiels**. Le type 4 est exprimé sur les cellules lymphoïdes et le type 5 sur les oligodendrocytes et dans la rate.
- **Rôle immunitaire physiologique** : il existe un gradient d'expression de la S1P au sein des ganglions. La liaison de la S1P à son récepteur, **permet la migration des lymphocytes hors des ganglions lymphatiques** (notamment des LT autoréactifs).

**Action du fingolimod sur les S1PR** : La forme active du fingolimod induit l'**internalisation des S1PR** et donc une **diminution de leur expression** à la surface des lymphocytes (Figure 5).



**Figure 5 : Mécanisme d'action du Fingolimod** (selon La Lettre du Pharmacologue, Vol 26 A. Chardin (24,25)) :

- **A gauche, à l'état physiologique** : le gradient de concentration S1P permet la sortie des lymphocytes hors des ganglions lymphatiques.
- **Au milieu, sous Fingolimod** : l'internalisation du récepteur S1P par le fingolimod rend le lymphocyte **insensible au gradient de concentration du S1P. Les lymphocytes ne peuvent plus sortir des ganglions lymphatiques.**
- **A droite** : action directe du fingolimod au sein du SNC : illustration de l'expression des différents types de récepteurs à la S1P sur les cellules du SNC

Pour conclure, le fingolimod est une prodrogue, **agoniste des S1PR, dont l'effet fonctionnel qui en résulte est antagoniste** : contrairement au ligand biologique, il n'aboutit pas au recyclage du récepteur à la surface mais à **l'internalisation et à la dégradation du récepteur** (par phosphorylation, ubiquitination et intervention du protéasome). Le fingolimod inhibe la sortie des lymphocytes hors des ganglions lymphatiques, et donc l'infiltration du SNC par les cellules inflammatoires. Il diminue ainsi l'activité inflammatoire et les rechutes.

**Les principales cellules cibles du fingolimod sont donc immunitaires**, à savoir les lymphocytes B et T :

- Il cible préférentiellement les **LT CD4+** car ceux-ci expriment des récepteurs d'adressage vers les nœuds lymphatiques.
- Il agit peu sur les LT CD8+ mémoires car ceux-ci n'expriment pas le CCR7, récepteur d'adressage vers les ganglions lymphatiques. Ainsi, les LT CD8+ restent en périphérie au niveau des tissus cibles et ne rejoignent pas les ganglions. Le fingolimod entraîne donc une chute du ratio CD4+/CD8+.

Ainsi, 30% des LT circulants résistent à l'effet de « *trapping* » du fingolimod, il s'agit des LT effecteurs. Ce qui permettrait de conserver une protection minimale contre les infections opportunistes.

Le fingolimod interfère dans la biodisponibilité des LB et LT plus qu'il n'interfère dans leur fonction : il ne modifie pas l'expression des récepteurs aux chémokines et aux molécules d'adhésion, il n'inhibe ni leur activation, ni leur prolifération, ni leur différenciation ni la production de cytokines ou d'anticorps.

→ **Il diminue de manière dose-dépendante le nombre de lymphocytes circulants dès les premières heures après la première prise.** La baisse atteint 20 à 30% du taux initial après plusieurs semaines. Puis la lymphopénie persiste à un niveau stable tout au long du traitement. (2)

→ Cette lymphopénie est réversible puisque le fingolimod entraîne une redistribution des lymphocytes plus qu'une déplétion.

- Le taux minimal est recouvert en moins de 6 semaines
- A 3 mois, le taux de lymphocytes remonte à 80% de sa valeur initiale

## 2. Action directe du fingolimod sur les cellules du SNC

Le fingolimod a également une **action directe sur les cellules du SNC**. La S1P est en effet présente au sein du système nerveux central mais son rôle physiologique est mal défini.

Les cellules cibles du fingolimod au sein du SNC sont (26) :

- *Les astrocytes* : ce sont les principales cellules du SNC exprimant les récepteurs à la sphingosine. La S1P favoriserait la prolifération astrocytaire. Le fingolimod pourrait ainsi inhiber l'astroglie, délétère au processus de régénération.
- *Les oligodendrocytes* : le fingolimod-P pourrait stimuler la maturation des progéniteurs des oligodendrocytes et protéger ces cellules de l'apoptose. Il pourrait ainsi favoriser la remyélinisation.
- *Les neurones* : la S1P intervient dans la différenciation et la survie neuronale. Le fingolimod pourrait permettre la migration et la différenciation des cellules souches nerveuses au sein des zones lésées.

**Le fingolimod agirait donc par des mécanismes distincts, la fois sur les cellules immunitaires et les cellules du système nerveux central, de manière directe et indirecte.**

## IV. **Effets indésirables du fingolimod et pharmacovigilance :**

1) *Données de sécurité générale concernant le fingolimod (études FREEDOMS I et II, TRANSFORMS et méta-analyse 2019 (20))*

Le Fingolimod est globalement **bien toléré**. Sa première administration se fait en milieu hospitalier en raison des risques de bradycardie.

Dans les études de phase III, la proportion de patients ayant interrompu le fingolimod en raison de la survenue d'effets indésirables cliniques ou biologiques est très faible et comparable au groupe placebo. Les effets indésirables rapportés avant sa commercialisation sont le **syndrome pseudo-grippal** avec céphalées et arthralgies, douleurs abdominales et dorsales, la **bradycardie transitoire** et les **troubles de la conduction atrioventriculaire** à l'initiation du traitement, les **symptômes respiratoires** (toux, dyspnée), **infections respiratoires basses et bronchites**, le **risque infectieux** : **herpès, VZV** (surtout aux doses de 1,25mg ou si corticoïdes associés) (19), l'**hypertension artérielle**, l'**œdème maculaire**, les **cancers cutanés (carcinome basocellulaire)**, la **lymphopénie** et l'**élévation des enzymes hépatiques**.

Le mécanisme de survenue de ces EI est, pour la plupart, lié à l'action pharmacologique du fingolimod sur les récepteurs S1P. Bien que la densité de ces récepteurs soit la plus élevée au niveau des leucocytes et des tissus lymphoïdes, ils sont exprimés par de nombreux autres tissus. Cette expression ubiquitaire est responsable d'un certain nombre d'effets indésirables :

- Effet chronotrope et dromotrope négatif par action sur les S1PR des *myocytes atriaux*. Responsable de troubles de la conduction et d'une bradycardie transitoire (maximale dans les 6 premières heures), réversible à l'initiation du traitement et le plus souvent asymptomatique.
- Effets complexes sur les *cellules endothéliales et les muscles lisses vasculaires*, potentiellement responsables d'HTA, de PRES syndrome, d'AVC ischémiques ou hémorragiques et d'œdème maculaire.
- Effet vasoconstrictif sur les *muscles lisses respiratoires* (hyperréactivité bronchique)

A noter qu'en dehors des cancers cutanés, le fingolimod n'est pas associé à un risque accru de cancer (27).

1) Pharmacovigilance appliquée au fingolimod : effets indésirables et gestion des risques médicamenteux.

**Tableau 2 : Principaux changements de RCP du fingolimod au cours du temps selon les rapports publics d'évaluation européens de l'EMA (EPAR) mis à jour en 02/2021 : (28) et le RCP : (29).**

Date	Résumé des modifications du RCP
AMM	Mars 2011
12/2011	<b>Surveillance accrue du bilan hépatique suite à des cas d'élévation des transaminases</b> (souvent au cours des 12 <sup>es</sup> mois) → Surveillance des ASAT-ALAT et bilirubine <b>tous les 3 mois pendant 1 an puis régulièrement</b> . → Surveillance rapprochée si taux des transaminases > 5N.
12/2012	<b>Surveillance du risque de bradycardie initiale</b> : Lors de la 1 <sup>ère</sup> administration : → <b>Surveillance scopée les 6 premières heures</b> avec ECG et mesure de la pression artérielle. Si la fréquence cardiaque est à sa valeur la plus basse à l'issue des 6h, prolonger la surveillance sur au moins 2h et jusqu'à la ré-augmentation de la fréquence cardiaque. → En cas d'interruption du traitement, <b>ces mesures doivent être réitérées si la suspension est :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ &gt; 2 semaines après 1 mois de traitement</li> <li>○ &gt; 1 semaine les semaines 3 et 4</li> <li>○ &gt; 1 jour les semaines 1 et 2</li> </ul>
04/2013	<b>Description de cas de lymphomes</b> , de différents types (B et T) dont 1 cas fatal de lymphome B EBV + <b>Rares cas de bradycardie symptomatique</b> (notamment hypotension)
11/2013	<b>Surveillance de la NFS plus rapprochée car risque infectieux accru en cas de lymphopénie &lt; 0,2G/L :</b> → <b>NFS avant traitement, à 3 mois puis annuellement au minimum et en cas d'infection.</b> → <b>Interruption du fingolimod si lymphopénie &lt; 200/mm<sup>3</sup></b>
11/2013	<b>2 cas fatals de Syndrome d'activation macrophagique</b> dans des contextes infectieux.
05/2014	<b>Mise à jour de la fréquence de survenue de certains EI :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>L'élévation des enzymes hépatiques</b> apparait comme <b>très fréquente</b> (et non plus fréquente).</li> <li>- <b>La fréquence des infections herpétiques est supérieure à celle des infections respiratoires</b></li> <li>- <b>Risque rare de PRES syndrome : arrêt du fingolimod dès suspicion diagnostique</b> (céphalées brutales avec nausées/vomissements, confusion, troubles visuels et crise convulsives) en raison d'un risque de séquelles neurologiques irréversibles en cas de retard au diagnostic.</li> </ul>
04/2014	<b>Extension de l'AMM</b> aux patients ayant une activité élevée de la maladie persistante après échec d'au moins 1 traitement de fond.
2015	<b>Cas de cryptococcose méningée</b> , apparus après 2 à 3 ans de traitement → <b>La suspicion du diagnostic en cas d'apparition de symptômes évocateurs</b> (céphalées associées à une confusion, hallucinations ou changement de la personnalité) <b>doit faire arrêter le traitement et mettre en place un traitement antifongique</b> (Itraconazole par exemple).

2016	<b>Cas de LEMP</b> sous fingolimod, après 2 à 3 ans de traitement, y compris chez des patients non antérieurement traités par Natalizumab. Les anomalies radiologiques semblent apparaître avant les signes cliniques (plusieurs découvertes asymptomatiques sur IRMc de suivi). → <b>IRMc précoce en cas de suspicion de LEMP et interruption du fingolimod</b> jusqu'à exclusion du diagnostic.
2017	<b>Potentiel tératogène</b> décrit chez le rat : → <b>b-HCG et contraception efficace recommandés avant traitement chez la femme en âge de procréer.</b>
11/2017	<b>Cas d'arythmie ventriculaire polymorphe d'issue fatale :</b> → Renforcement des CI du fingolimod chez les patients présentant des troubles cardiaques sous-jacents
2017	<b>Extension de l'AMM à la population pédiatrique</b>
2019	<b>Description d'un effet rebond</b> , se manifestant par une recrudescence sévère de la maladie lors de l'arrêt du traitement (généralement dans les 3 mois après l'arrêt du traitement mais décrit jusqu'à 2 ans) <b>Confirmation d'une tératogénicité du fingolimod +++</b> → <b>Contre-indication du fingolimod chez la femme enceinte et la femme en âge de procréer n'utilisant pas de moyen de contraception efficace. La contraception doit être poursuivie jusqu'à 2 mois après arrêt du fingolimod.</b>
2020	<b>Renouvellement de l'AMM du fingolimod après réévaluation favorable du rapport bénéfice/risque</b>
11/2020	<b>Mise à jour des recommandations de surveillance hépatique</b> suite à la survenue de 3 cas d'insuffisance hépatique aiguë nécessitant une transplantation hépatique et de cas de lésions hépatiques cliniquement significatives ( <b>Lettre aux professionnels de santé Nov 2020 (30)</b> ) : → <b>Le bilan hépatique doit être surveillé jusqu'à 2 mois après arrêt du fingolimod.</b> → <b>Si Transaminases &gt; 3 LSN, une surveillance plus fréquente est nécessaire (incluant la bilirubine et les PAL)</b> → <b>Si Transaminases &gt; 5 LSN, ou &gt; 3 LSN avec une augmentation de la bilirubine, le fingolimod doit être arrêté.</b> → <b>En cas de symptomatologie clinique associée, le fingolimod doit être arrêté.</b>
<b>Abréviations :</b> AMM = Autorisation de mise sur le marché LSN = limite supérieure de la normale	

Le choix parmi les traitements de fond de la SEP s'est nettement diversifié sur les 25 dernières années avec l'apparition de nouvelles molécules thérapeutiques (cf frise en annexe). **La pharmacovigilance** (définition OMS en annexe) a permis la détection de nombreux **effets indésirables graves médicamenteux inattendus (SUSARs)** au sein de ce nouvel arsenal thérapeutique (31).

La pharmacovigilance a, par exemple, conduit à la suspension en 2018 du daclizumab, en raison de réactions immunologiques potentiellement létales. Ces réactions ont d'abord décrites au niveau hépatique (cas d'hépatites auto-immunes) puis au niveau cérébral (méningo/encéphalites auto-immunes) et rénal (32–34).

Le fingolimod fait parti de ces molécules récemment développées. La pharmacovigilance a permis de découvrir plusieurs effets indésirables graves du fingolimod, ce qui a fait modifier en conséquence le plan de gestion des risques (29,35,36).

Ainsi, de nouveaux effets indésirables s'ajoutent à la liste initiale, notamment le risque d'infections opportunistes :

- **Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)** par réactivation du virus-JC, présent à l'état de latence chez 50 à 70% de la population adulte qui entraîne une lyse des oligodendrocytes. Cet effet a déjà décrit sous un autre traitement de fond de la SEP, le natalizumab. Il s'avère que ce risque existe également sous fingolimod mais avec une fréquence plus faible que sous natalizumab (0,069/1000 patients) (37).
- **Infections cryptococciques incluant des cas de cryptococcose méningée**
- **Infections au Human papilloma virus (HPV)**, faisant recommander la vaccination antérieure à l'initiation du traitement.

Ont également été découverts des cas de **lymphomes**, de **Syndrome d'Activation Macrophagique (SAM)** (38), de **Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible (PRES syndrome)**, d'**effet rebond** de la maladie à l'arrêt du traitement, observable jusqu'à 24 mois après l'arrêt (39), de **convulsions**, d'**autres tumeurs cutanées** (mélanome, carcinome épidermoïde) et un **potentiel tératogène important**.

Au final, ces notifications ont permis de faire évoluer les connaissances des effets indésirables du fingolimod ainsi que leur prise en charge spécifique. L'évolution au cours du temps des recommandations du RCP concernant la gestion des principaux effets indésirables est résumée dans le tableau 3.

Le rapport bénéfice-risque du fingolimod a été réévalué et jugé favorable en 2020 par le CMUH (comité des médicaments à usage humain de l'EMA) (40).

## V. **Hépatotoxicité et gamma-glutamyl transférase**

### 1) *Généralités sur l'hépatotoxicité médicamenteuse*

L'hépatotoxicité médicamenteuse est la principale cause de retrait des médicaments du marché pharmaceutique. Sa prévalence est variable d'une molécule à l'autre, la fréquence maximale d'hépatotoxicité des médicaments commercialisés est aux alentours de 1% (41), au-delà ils sont rapidement retirés du marché.

**Les lésions hépatiques médicamenteuses sont très variables** et peuvent reproduire pratiquement toutes les maladies hépatiques non iatrogènes.

En dehors du paracétamol, l'atteinte hépatique survient pour la grande majorité des médicaments de façon **imprévisible et rare** (chez une faible proportion de patients).

La première manifestation d'atteinte hépatique médicamenteuse est représentée par l'**hépatite aiguë** dans 90% des cas. (41) :

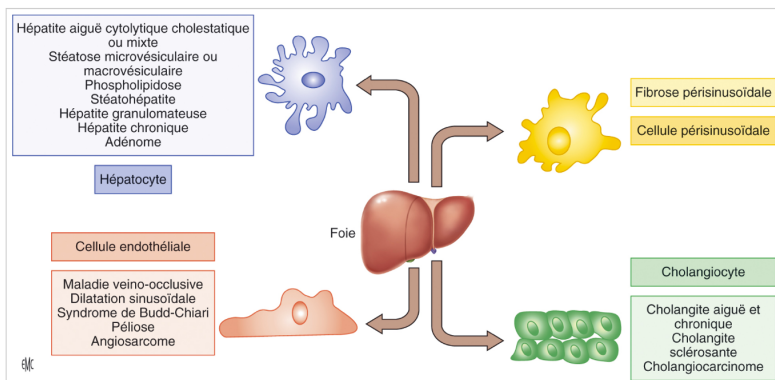
L'hépatite médicamenteuse est définie comme une augmentation des **ALAT  $\geq$  5 LSN** ou **ALAT  $\geq$  3 LSN avec une bilirubinémie  $\geq$  2 LSN** ou une augmentation des **PAL  $\geq$  2 LSN**.

**Ainsi, l'élévation isolée de la gamma-glutamyl transférase (GGT) n'est pas suffisante pour qualifier une atteinte hépatique médicamenteuse.**

La gravité de l'hépatite est variable, elle peut à l'extrême se manifester sous forme d'hépatite fulminante, dont les médicaments en sont la première cause (41).

Hormis pour l'intoxication au paracétamol, il n'existe **pas de traitement spécifique** de l'atteinte hépatique médicamenteuse. La principale mesure est d'interrompre l'exposition au médicament responsable pour éviter une progression de l'atteinte hépatique.

Les mécanismes de l'hépatotoxicité sont bien connus pour quelques médicaments (comme le paracétamol, l'acide valproïque ou certains antirétroviraux) mais ce n'est pas le cas pour toutes les molécules hépatotoxiques car la recherche de ces mécanismes est compliquée et coûteuse.



**Figure 6 : Différents types d'hépatotoxicité selon les cellules atteintes, d'après L. Meunier, J. Ursis Bedoya et D Larrey, 2017 (41)**

Le registre américain **LiverTox**, classe les médicaments en fonction de leur potentiel d'hépatotoxicité selon en **5 catégories de A à E**, selon le *Drug Induced Liver Injury Network (DILI Network)* :

- **A** = Risque hépatotoxique **bien connu**, décrit par **plus de 50 cas** dans la littérature.
- **B** = Risque hépatotoxique **connu** ou **très probable** décrit par **12 à 50 cas** dans la littérature avec une signature caractéristique du médicament sur les lésions hépatiques.
- **C** = Risque **probable** décrit par **moins de 12 cas** sans signature propre au traitement.
- **D** = Risque **possible** : **moins de 3 cas décrits** et peu convaincants.
- **E** = Risque **improbable** : absence de preuve d'hépatotoxicité, quelques cas cliniques isolés peu convaincants ont pu être décrits.

Dans les 50 médicaments les plus à risque, on retrouve les **Interferons β** utilisés dans la SEP. Les corticoïdes, lorsqu'ils sont administrés à dose élevée sous forme de **bolus**, comme c'est le cas dans la SEP, sont classés en catégorie A. Le délai de toxicité était de 6 semaines (42,43).

## 2) Types de lésions hépatiques

On distingue **3 types de profil biochimique des lésions hépatiques médicamenteuses** selon le rapport R suivant (*Danan and Benichou, 1993*) :

$$R = \frac{ALT/LSN}{ALP/LSN}$$

ALT : alanine aminotransférase ; ALP : phosphatase alcaline ; LSN : limite supérieur à la normale

- Atteinte **hépatocellulaire**, si **R ≥ 5**
- Atteinte **cholestatique**, si **R ≤ 2**
- Atteinte **mixte**, lorsque **2 < R < 5**

**Un même profil biochimique** peut correspondre à **plusieurs profils histologiques différents** (18 profils histologiques au total), le profil histologique étant défini à l'issue de la biopsie hépatique. (44). Les profils les plus courants sont les hépatites aiguës et chroniques, les hépatites cholestatiques aiguës et chroniques et les pathologies mixtes (*Kleiner et al., 2014*).

### 3) Mécanismes de l'hépatotoxicité médicamenteuse :

Les principaux mécanismes d'hépatotoxicité sur les hépatocytes sont (45) :

- 1- **La formation de métabolites réactifs** : la biotransformation hépatique par les cytochromes P450 vise à rendre le médicament plus soluble pour permettre son élimination par voie urinaire et biliaire. Le métabolite généré est habituellement stable mais peut parfois être « réactif » et interagir avec les molécules de l'environnement cellulaire (glutathion, protéines ou acides nucléiques). Ces métabolites actifs peuvent entraîner :
  - **Altération directe des constituants cellulaires par fixation covalente** (inactivation enzymatique, altération de l'ADN...), mais aussi indirecte par :
  - **Stress oxydant : la fixation des métabolites réactifs au glutathion** entraîne une chute du glutathion, molécule nécessaire à la détoxification des ERO (espèces réactives de l'oxygène, telles que l'anion superoxyde et le peroxyde d'hydrogène) : le glutathion est le cofacteur de la glutathion peroxydase et glutathion-S-transferase, enzymes anti-oxydantes impliquées dans la détoxification des xénobiotiques. Les ERO ne sont plus éliminés, ils s'accumulent et s'attaquent aux protéines, à l'ADN mais aussi aux lipides, constituant un 3<sup>e</sup> mécanisme :
  - **La peroxydation lipidique** (attaque des lipides par les ERO suite à la déplétion du glutathion) : aboutit à la dégradation des acides gras insaturés en molécules aldéhydiques extrêmement réactives, attaquant protéines et ADN
  - **Augmentation de la perméabilité des membranes mitochondriales** : la baisse du glutathion induit une augmentation du calcium intracellulaire, ce qui induit l'ouverture du Pore de Transition de Perméabilité Mitochondriale (le PTPM).

#### Ces mécanismes aboutissant in fine à la mort cellulaire par apoptose ou nécrose.

Les hépatocytes transforment ces métabolites réactifs en molécules moins nocives (grâce à la NADPH oxydoréductase ou la glutathion-S-transferase) lorsque ceux-ci sont présents en faible quantité avant qu'ils ne détruisent les hépatocytes.

C'est lorsque les métabolites réactifs sont en concentration trop élevée (surdosage ou prédispositions génétiques) que les lésions hépatiques apparaissent.

- 2- **L'inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale** via l'activation du PTPM. L'inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale aboutit à l'apoptose, la nécrose cellulaire ou perturbe le métabolisme lipidique (inhibition de l'oxydation mitochondriale des acides gras). C'est le cas du NAPQI (métabolite réactif du paracétamol), du diclofenac ou de l'acide valproïque.

### 3- La perturbation du métabolisme lipidique :

- **Par inhibition de l'oxydation mitochondriale des acides gras** qui aboutit à l'accumulation des acides gras dans les hépatocytes sous forme libre ou de triglycérides, appelée « stéatose ». Cette accumulation peut être « microvésiculaire » (sous forme de petites vésicules lipidiques) ou « macrovacuolaire » (grosses vacuoles déplaçant le noyau à la périphérie). A noter que la stéatose hépatique (macrovacuolaire) est aussi retrouvée en cas d'obésité ou de diabète de type 2. L'accumulation de lipides peut entraîner la mort cellulaire.
- **Par altération du métabolisme lipidique extra-mitochondrial**, par diminution de la sortie hépatique des *very low density lipoprotein* (VLDL) ou augmentation de la synthèse des acides gras.

- 4- **La diminution de la sécrétion des acides biliaires (cholestase) : plusieurs mécanismes semblent impliqués** : l'inhibition des transporteurs hépatocytaires ou la contraction ou dilatation des canalicules biliaires. L'accumulation des acides biliaires qui en découle peut devenir toxique pour les hépatocytes par altération du fonctionnement mitochondrial. Ceci pourrait expliquer pourquoi la cholestase est parfois associée à une cytolysé hépatique.

Le médicament peut également aggraver d'autres cellules hépatiques, comme les cellules étoilées : une fois activées, elle se transforment en myofibroblastes produisant du collagène ce qui contribue à l'installation d'une **fibrose**.

Certains médicaments peuvent ainsi induire une **stéatohépatite**, caractérisée par l'accumulation de lipides intrahépatiques, une nécro-inflammation et d'une fibrose.

Il existe différents types de toxicités :

- **Toxicité intrinsèque = fréquente et prévisible** = Liée à un surdosage et caractérisée par un effet dose-réponse (cas du paracétamol).
- **Toxicité idiosyncrasique = rare et imprévisible**, survenant à dose thérapeutique et souvent retardée. On en distingue 3 types :
  - 1- **Idiosyncrasique métabolique : induction ou inhibition d'enzymes** métabolisant le médicament sans réaction d'hypersensibilité associée, se reproduisant aux mêmes doses.
  - 2- **Idiosyncrasique immunoallergique**, : **réaction d'hypersensibilité**, récidivante en cas de nouvelle exposition au xénobiotique même à faible dose (betalactamines, sulfamides, AINS).
  - 3- **Idiosyncrasique auto-immune** par production d'**autoanticorps sériques**, non spécifiques, tels que les anticorps anti muscles lisses, anti-noyau, ou spécifiques d'un médicament (anti-LKM2 ou anti-CYP2C9 avec l'acide tiénilique).

Les mécanismes de l'hépatotoxicité sont complexes mais connus seulement pour un nombre restreint de médicaments.



#### 4) Les facteurs de risque d'hépatotoxicité médicamenteuse

L'hépatotoxicité médicamenteuse peut être favorisée par :

- **La dose et la durée du traitement**
- **La plurithérapie**, par association de molécules hépatotoxiques ou augmentation de la formation d'un métabolite réactif toxique.
- **Le jeûne et la dénutrition** qui diminuent la détoxification par baisse du glutathion
- **L'âge et le sexe** : par variabilité d'expression des enzymes de biotransformation telles que les cytochromes P450 (par exemple : stéatoses liées aux tétracyclines chez les femmes).
- **Les prédispositions génétiques**, par (41,45):
  - *Polymorphisme d'enzymes du métabolisme des médicaments (cytochromes P450 notamment)* : déficit en CYP 2D6 et toxicité de la perhexilline.
  - *Polymorphisme HLA (human leukocyte antigen)* et toxicité de l'amoxicilline (46)
  - *Mutation d'enzyme de détoxification ou anti-oxydantes (glutathion-S-transferase qui conjugue le glutathion réduit aux xénobiotiques ou superoxyde dismutase à manganèse (MnSOD)).*
  - *Déficit d'enzymes mitochondriales impliquées dans la  $\beta$ -oxydation*
- **L'obésité** : elle contribue à la toxicité hépatique des médicaments par 2 mécanismes (47):
  - 1- **Survenue d'une hépatite aiguë** par augmentation de l'activité des CYP 450 et notamment du CYP2E1 chez les patients obèses (en lien avec la stéatose hépatique) ce qui peut augmenter la formation de métabolites réactifs.
  - 2- **Aggravation d'une stéatose « pure » en stéatohépatite ou d'une NASH pré-existante** : par stimulation de la lipogénèse accrue dans le foie stéatosique, altération de l'oxydation mitochondriale des acides gras, réduction de la sécrétion de VLDL (inhibition du transfert des triglycérides en dehors du foie), stress oxydant ou aggravation de l'insulinorésistance.
- **L'alcoolisme chronique** par stress oxydant (diminution du glutathion), augmentation des métabolites toxiques d'un médicament, altération mitochondriale ou augmentation de la lipogénèse hépatique.
- **Le diabète**
- **Les infections virales** : hépatite B ou C chronique, le VIH mais aussi le virus de la varicelle (Syndrome de Reye).

#### 5) La gamma-glutamyl transferase

##### 1. Définition de la gamma-glutamyl transferase

La gamma-glutamyl transférase (GGT) est une enzyme ubiquitaire. Elle catalyse le transfert du groupement *gamma-glutamyl* d'un composé donneur (préférentiellement le glutathion) sur différents receveurs comme les acides aminés ou le glutathion lui-même. Elle permet (4) la :

- **Synthèse de glutathion** (a)
- **Hydrolyse du glutathion** en glutamate (b) : quand le receveur du groupement *glutamyl* est une molécule d'eau
- **Formation de gamma-glutamyl acide aminé** (c) = « **transpeptidation** » : elle relie le glutathion à un acide aminé (AA), ce qui lui permet de traverser la membrane cellulaire (cas de la cystéine, acide aminé hydrophobe) pour être utilisé pour les besoins cellulaires.

(a)	$\gamma$ -cystéine + glycine (Synthèse du glutathion)	→	Glutathion (GSH)
(b)	Glutathion + H <sub>2</sub> O (Hydrolyse)	→	$\gamma$ - Glutamate + CystéinylGlycine (GC-SH)
(c)	Glutathion + acide aminé (Transpeptidation)	→	$\gamma$ - glutamyl acide aminé

**Figure 7 : Réactions catalysées par la gamma-glutamyl transferase**

Le glutathion est un tripeptide ( $\gamma$ -L-Glutamyl-L-cystéinylglycine) formé par la condensation d'acide glutamique, de cystéine et de glycine.

Il s'agit de l'**antioxydant majeur des cellules** : il préserve la cellule du stress oxydatif en se liant aux ROS qui ne pourront plus se lier à l'ADN. Il participe à la détoxification hépatique, notamment à l'élimination des xénobiotiques (détoxifie le métabolite toxique du paracétamol par exemple).

La **déplétion du glutathion hépatique** est fortement associée au stress oxydatif et reliée à un risque élevé d'hépatopathies variées allant des hépatites toxiques, virales (A, B, C), à la stéatohépatite alcoolique ou non alcoolique, la stéatose, fibrose et cirrhose hépatite.

La **carence en glutathion provoque un rétrocontrôle positif sur la synthèse des GGT** pour restaurer des taux normaux de glutathion et restaurer les fonctions hépatiques.

La **GGT a donc un rôle antioxydant établi**. Cependant elle possède une activité également pro-oxydante liée à la peroxydation lipidique. En effet l'hydrolyse du glutathion aboutit à un métabolite, la CystéinylGlycine, (CysGly ou GC-SH) qui peut participer à la peroxydation lipidique.

Le rôle principal de la GGT est le **transfert transmembranaire des acides aminés en intracellulaire**. Elle permet ainsi l'**approvisionnement en cystéine** (acide aminé participant à la synthèse du **glutathion**) et possède ainsi un **rôle antioxydant majeur**.

Son troisième rôle majeur est la **détoxication des xénobiotiques** en participant à leur dégradation en acide mercaptopurique.

Elle participe également au **métabolisme des leucotriènes**, molécules pro-inflammatoires.

La GGT est particulièrement présente dans les organes ayant une forte activité métabolique, de sécrétion ou d'absorption : les 2 organes les plus riches en activité GGT sont le **rein** (niveau d'activité 20x plus importante qu'au niveau hépatique) et le **pancréas**. Cependant, le **foie**, compte tenu de son poids, contient la plus importante quantité de GGT de l'organisme. C'est la principale source de la GGT sérique dans des conditions physiologiques (48).

**De nombreux facteurs régulent l'expression de la gamma-GT** (cf annexe §3). Son expression est induite lors d'un **stress oxydant** avec, pour objectif, la **reconstitution du stock de glutathion**, notamment en cas de présence de radicaux libres de l'oxygène, de chute du glutathion ou de consommation excessive d'alcool.

## 2. Quelle place de la GGT au sein du bilan hépatique ?

Le bilan hépatique, c'est-à-dire l'ensemble des tests biologiques évaluant la fonction hépatique, est souvent limité au dosage des ALAT et des PAL en raison de considérations économiques. La GGT était retirée du bilan hépatique car elle semblait moins informative que les PAL concernant les pathologies des canaux biliaires.

Cependant, considérer que le dosage de la GGT est similaire aux PAL est réducteur (49):

- **Les gamma-GT sont plus sensibles que les PAL et les transaminases** pour le diagnostic et le pronostic des atteintes hépatiques. La sensibilité de la GGT est indépendante de l'association avec une pathologie biliaire sous-jacente ou d'une élévation des phosphatases alcalines associée (cholestase). Sa sensibilité accrue pourrait être liée à ses fonctions d'oxydo-réduction.
- **Après l'hypo-albuminémie, l'élévation des GGT est le facteur prédictif biologique le plus sensible concernant le développement de pathologies hépatiques** chez des patients chez lesquels on découvre une anomalie du bilan hépatique asymptomatique. Les GGT ont une valeur prédictive négative de presque 100% pour le développement d'hépatopathies.
- Les GGT sont un marqueur connu de la consommation d'alcool et sont corrélées à la survenue de maladies cardiovasculaires (potentiel marqueur de risque cardiovasculaire) et à la NASH. L'hypothèse sous-jacente est que la GGT pourrait avoir un rôle dans la survenue de maladies

cardiovasculaires par son rôle dans la peroxydation lipidique et dans la formation de plaques de cholestérol.

- **Les GGT sont effectivement plus sensibles que les ALAT pour la détection de la NASH**. D'ailleurs, l'indice de stéatose hépatique (ou *Fatty Liver Index, FLI*) permettant d'établir le diagnostic de stéatohépatite non alcoolique, combine 4 variables : l'indice de masse corporelle (IMC), le tour de taille, le dosage des GGT et le dosage des triglycérides (TG) et permet d'éviter le recours à l'échographie abdominale pour le diagnostic.
- Les GGT font également partis des scores évaluant la **fibrose hépatique** (inclus par exemple dans le *Fibrotest*, évaluant la fibrose dans l'hépatite C ou le score *Zeng* dans l'hépatite B)

Le retrait des GGT du bilan hépatique, initialement retiré pour réduire le coût des bilans biologiques, est remis en question, d'autant plus que l'automatisation des techniques de laboratoire a permis une réduction de ces coûts. Il faut donc l'intégrer au bilan hépatique, au moins initial, pour augmenter la sensibilité de la détection des pathologies hépatiques.

## 3. Médicaments entraînant une augmentation des gamma-GT :

Potentiellement tous les médicaments peuvent faire augmenter les gamma-GT par toxicité hépatique ou sur les voies biliaires. Certains médicaments sont particulièrement connus pour augmenter les gamma-GT de manière isolée et asymptomatique. **Il s'agit avant tout d'inducteurs enzymatiques :**

- **Contraception oestroprogestative**
- **Anxiolytiques et hypnotiques**
- **Barbituriques**
- **Antidépresseurs**
- **Anticonvulsivants : phénobarbital et phénytoïne, carbamazépine**
- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens**
- **Chimiothérapie anticancéreuse**
- Mais également certains antibiotiques comme l'**amoxicilline/acide clavulanique**, les **antituberculeux**, les hypolipémiants (statines), la testostérone ou les antihistaminiques

**Si le médicament est indispensable, l'augmentation isolée des GGT est tolérée si elle est isolée et inférieure à 3x la normale, sous contrainte d'une surveillance régulière du bilan hépatique.**

#### 4. Étiologies de l'augmentation des gamma-GT et conduite à tenir

La conduite à tenir en cas d'élévation des gamma-GT dépend de son caractère isolé ou associé à une élévation des transaminases et des phosphatases alcalines et des étiologies qui en découlent (48).

##### 1) Étiologies d'une augmentation de la GGT et des PAL :

Il s'agit d'une **cholestase**, on distingue les :

- **Cholestases extrahépatiques** (*obstruction des voies biliaires avec obstacle à l'échographie*) : **lithiase** de la voie biliaire principale, **tumeur** des voies biliaires, **compression extrinsèque** par une tumeur pancréatique ou des adénopathies.
- **Cholestases intrahépatiques** : **cholestase médicamenteuse** ou associée aux **hépatites aiguës**, cholangite biliaire primitive, cholangite sclérosante primitive, **infiltration tumorale**, **granulomatoses** (sarcoïdose, tuberculose), maladie du greffon contre l'hôte.

##### 2) Étiologies d'une augmentation des GGT et des transaminases :

Il s'agit des causes d'**hépatites** aiguës et chroniques : **Hépatites virales aiguës ou chroniques** (avec persistance de l'augmentation des GGT même en cas d'arrêt de l'alcool), **alcoolique**, **médicamenteuse**, **auto-immunes**, **stéatopathies non alcooliques**, **foie cardiaque** hypoxique ou congestif, syndrome de budd-chiari.

##### 3) Étiologies d'une augmentation isolée des GGT : 4 causes fréquentes :

- **La consommation chronique d'alcool** : élévation des GGT chez 2/3 des patients
- **Médicaments**
- **Le syndrome métabolique** (ou syndrome d'insulinorésistance) associant *HTA, obésité abdominale, dyslipidémie, hyperglycémie à jeun +/- hyperuricémie*. Il est lié à l'accumulation des graisses hépatique (stéatose de plus de 5% des hépatocytes) et représente 25% des hépatopathies chroniques. On distingue 4 stades : le **NAFL** (*Non alcoholic fatty liver*) défini par une stéatose pure, la **NASH** (*Non alcoholic steato hepatitis*) définie par la présence à la fois d'une stéatose et d'une inflammation lobulaire avec ballonnisation hépatocytaire, puis le stade de **fibrose** évoluant jusqu'à la **cirrhose** avec risque de carcinome hépatocellulaire.
- **Hépatopathies débutantes**
- **Causes plus rares** : **diabète**, **hyperthyroïdie**, **parasitose hépatique**, **pathologie pancréatique**, **pathologies rénales** (syndrome néphrotique, tumeur ou infarctus rénal mais l'insuffisance rénale chronique), tumeur cérébrale, AVC ou syndrome de guillain barré, dépression, anorexie mentale, BPCO, mélanome, maladies auto-immunes.

Les arbres décisionnels concernant la conduite à tenir en cas d'élévation des GGT (isolée ou associée à d'autres perturbations hépatiques) sont rappelés en annexe (§4)

## VI. Iatrogénie hépatique et sclérose en plaques :

### 1. *Iatrogénie hépatique des traitements de la SEP :*

Les lésions hépatiques d'origine médicamenteuse (**DILI** en anglais) sont une **caractéristique commune aux traitements de la SEP. Elles concernent à la fois les traitements de fond et les traitements symptomatiques (fampridine)**. Elles incluent aussi bien des perturbations asymptomatiques du bilan hépatique et des lésions hépatiques sévères. Les DILI représentent la **première cause de retrait du marché et de restriction d'usage** des médicaments après AMM y compris concernant les traitements de la SEP, comme l'illustre le cas du daclizumab retiré du marché en 2018 en raison de ses effets indésirables incluant des lésions hépatiques graves.

Ainsi, dans une étude de 2018 (50), un risque de lésions hépatiques (symptomatiques ou non) a été retrouvé pour 7 traitements de la sclérose en plaques **dont le Gilenya** : Interferons (IFN B1a, IFN B1b) Teriflunomide, Fingolimod, Mitoxantrone, Alemtuzumab et Fampridine. Une toxicité hépatique sévère a été décrite également dans des séries de cas pour le Diméthylfumarate et le Natalizumab mais aussi pour l'Acétate de Glatiramère dans des études de cas (respectivement études (51–53)).

**Au final, c'est bien l'ensemble des traitements de la SEP qui semble concerné par la iatrogénie hépatique faisant poser la question d'un mécanisme auto-immun à ces lésions.**

Il est important de noter que les lésions hépatiques n'ont parfois été imputées à ces médicaments que **plusieurs années après leur mise sur le marché**. Cela peut s'expliquer par la nature idiosyncrasique ou/et auto-immune des lésions hépatiques, qui en fait un événement rare et peu prédictible par les études pré-AMM (21, 22).

La détection et la prise en charge du risque hépatique devraient faire partie intégrante de l'exercice des neurologues suivant des patients atteints de SEP.

## 2. Iatrogénie hépatique sous fingolimod :

Le fingolimod n'étant introduit que depuis 2011, il n'a peut-être pas encore pu bénéficier du recul nécessaire pour détecter certains effets indésirables hépatiques. Sont connus à ce jour :

**L'élévation des transaminases** : L'élévation des enzymes hépatiques a été décrite dès l'étude de phase 2 mais cette description ne concernait à l'époque que l'élévation des transaminases. Avec la lymphopénie, **l'élévation des ALAT** est l'anomalie biologique ayant le plus fréquemment conduit à **l'interruption du traitement** dans les études de phase III (1% des patients). Les élévations des ASAT et de la bilirubine sont plus rares.

Les anomalies biologiques sont le plus souvent **modérées** : concernant les ALAT, une élévation > 3 LSN est retrouvée chez 8% à 13% des patients et > 5 LSN chez 1,8% mais l'élévation > 10 LSN ne concerne que 0,2% des patients (15,17,54–56). L'apparition de ces perturbations est le plus souvent précoce (dès le 10<sup>e</sup> jour) mais parfois plus tardive. Elles sont **réversibles** : le temps médian pour recouvrir des valeurs < 2 LSN est d'environ 2 mois (64 jours), ce qui corrobore le lien de causalité avec le fingolimod. Le risque de toxicité hépatique semble dose-dépendant.

**Décrite plus récemment, l'élévation des GGT** : Dans FREEDOMS II, l'**élévation des GGT** a été également rapportée, survenant à une fréquence élevée, similaire à celle des transaminases (6% des patients) **sans plus de précisions sur sa survenue (isolée ou associée à l'augmentation des transaminases) ni sur l'intensité de l'augmentation (grade CTCAE).**

L'augmentation des GGT d'origine iatrogénique est peu décrite dans la littérature sans doute du fait de l'absence de prise en charge spécifique. **Le mécanisme sous-jacent et son impact sur la fonction hépatique reste indéterminé.**

Dans les essais pré-AMM, aucun cas de lésion hépatique significative ou d'insuffisance hépatique aiguë n'avait été déclaré.

**Découverte de cas d'insuffisance hépatique aiguë en 2019-2020** : Même si ces anomalies sont le plus souvent **asymptomatiques**, **3 cas d'insuffisance hépatique aiguë** nécessitant une transplantation hépatique et des cas **d'atteintes hépatiques cliniquement significatives** ont été récemment rapportés à la pharmacovigilance (lettre aux professionnels de santé de 2020 (30)) et ont conduit à une **surveillance plus rapprochée de la fonction hépatique** (cf tableau 3)

## VII. Intérêts de l'étude

**Suite à la constatation en 2016 de plusieurs cas d'élévation isolée asymptomatique des GGT de patients sous fingolimod au CHU de Caen**, une recherche bibliographique concernant l'hépatotoxicité du fingolimod avaient été déjà réalisée par le centre régional de pharmacovigilance (CRPV). La chronologie des cas semblait en faveur d'une imputabilité du fingolimod avec des seuils d'augmentation des GGT parfois majeurs (jusqu'à un grade 4 de la classification CTCAE correspondant à une élévation > 20 LSN).

**L'augmentation des GGT isolée sous fingolimod est peu documentée dans la littérature scientifique.** Une revue de la Base Nationale de Pharmacovigilance en 2016 retrouve 3 cas d'augmentation des gamma-GT suite à l'instauration du Gilenya. Sur ces 3 cas, 1 seul relate une augmentation isolée des gamma-GT associée à une stéatose hépatique à l'échographie ; les autres étant associés à une élévation des transaminases.

**Alors que la prise en charge d'une augmentation des transaminases est désormais bien codifiée, aucune prise en charge spécifique n'existe à l'heure actuelle lorsque l'augmentation des GGT est isolée** (i.e sans élévation des transaminases ou des PAL associée).

Par ailleurs, le suivi hépatique sous fingolimod recommandé dans le RCP ne concerne pas les gamma-GT mais uniquement les transaminases et la bilirubine.

Il semble donc intéressant d'une part : de **décrire la prévalence de l'augmentation des GGT dans notre population de patients sous fingolimod** et **d'identifier d'éventuels facteurs de risque sous-jacents** pour savoir s'il existe une population de patients plus à risque d'augmentation des GGT et chez lesquels il faudrait éventuellement modifier la surveillance hépatique.

D'autre part, cette étude vise à **décrire et évaluer l'importance de cette augmentation des GGT** sous fingolimod. Il semble intéressant de repérer les patients présentant une élévation > 5 x LSN. Ce seuil > 5 LSN a été choisi car il correspond au grade 3 de la classification CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, la classification CTCAE est détaillée en annexe). Le grade 3 est défini comme un effet indésirable d'intensité sévère ou médicalement significatif ne mettant pas en jeu le pronostic vital de manière immédiate mais pouvant nécessiter une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation. La question subsidiaire sera d'évaluer si cette augmentation **retentit sur la prise en charge de la sclérose en plaques par des arrêts/interruptions de traitement ou le recours à des posologies sub-optimales (réduction à demi-dose)**. Il s'agit in fine de déterminer si cette augmentation des gamma-GT peut constituer un **facteur de gravité altérant les fonctions hépatiques**. L'existence d'un impact hépatique au long cours du fingolimod **pourrait justifier une limitation de la durée d'utilisation du traitement**, notamment s'il existe un risque de lésions hépatiques irréversibles.

## **MATERIELS ET METHODE**

### **I. Sélection des patients**

Les patients inclus dans l'étude étaient les patients :

- Traités par fingolimod entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 31 décembre 2019 au CHU de Caen comme traitement de fond dans le cadre d'une SEP RR. L'année de début de l'inclusion des patients correspond à l'année d'autorisation de mise sur le marché du fingolimod. A noter que 2 patients ont été inclus dans un protocole de recherche et ont débuté le fingolimod avant 2012.
- Suivis au CHU de Caen au moment de l'administration du fingolimod ou ultérieurement (patients suivis en externe ou dans un autre centre et secondairement suivis au CHU de Caen)

Les critères d'exclusion comprenaient :

- Une *durée de traitement par fingolimod inférieure à 2 mois*
- L'absence d'au moins 2 analyses du bilan hépatique, comprenant le *bilan hépatique initial* (i.e. à l'introduction du fingolimod) et au moins *1 bilan hépatique de suivi* sous fingolimod, disponibles dans le dossier du patient. Pour les patients non suivis au CHU de Caen pendant le traitement par fingolimod, les résultats biologiques hépatiques devaient avoir été récupérés dans le dossier papier ou apparaître dans les compte-rendu de consultations lors du relai de la prise en charge au CHU.
- Une *date d'élévation des gamma-GT antérieure à l'introduction du fingolimod* et persistante sur le bilan hépatique initial à l'introduction du traitement.
- Pour l'analyse des facteurs de risque d'élévation des gamma-GT > LSN, ont été exclus tous les patients présentant une *élévation des gamma-GT sur le bilan hépatique initial* (et non uniquement les élévations strictement antérieures). Ces patients ont, en revanche, été inclus pour l'analyse des facteurs de risque d'élévation > 5N.

### **II. Objectifs**

#### **1. Objectif principal :**

**L'objectif principal de cette étude est de décrire la prévalence de l'augmentation des GGT dans la population des patients sous fingolimod (GILENYA) pour une SEP RR et identifier d'éventuels facteurs de risque pouvant contribuer à cette augmentation.**

#### **2. Objectifs secondaires :**

Les objectifs secondaires de cette étude sont :

**De déterminer le profil et la cinétique de l'augmentation des gamma-GT par l'étude de la sous-population de patients présentant une élévation des gamma-GT sous fingolimod** : délai d'apparition de l'élévation des gamma-GT au-dessus de la limite supérieure de la normale par rapport au début du traitement, importance de l'élévation des gamma-GT (seuils et valeurs maximales atteintes), l'association à d'autres perturbations du bilan hépatique comme une augmentation des transaminases associée.

**D'identifier d'éventuelles conséquences de l'élévation des gamma-GT sur la prise en charge thérapeutique du patient.** Il s'agit de repérer si les patients ayant des gamma-GT augmentées ont davantage arrêté le fingolimod, interrompu le traitement ou bénéficié d'une réduction de dose. Puis d'identifier si ces événements sont en lien avec les perturbations hépatiques.

**De déterminer si l'élévation des gamma-GT était en lien avec des lésions hépatiques significatives au fibroscanner hépatique.** Cet examen était réalisé chez les patients dont le profil d'élévation des GGT a semblé suffisamment inquiétant au neurologue traitant du patient pour justifier l'orientation vers un hépatologue et la réalisation de cet examen.

### III. Type d'étude et recueil des données

#### 1. Type d'étude :

Il s'agit d'une **étude observationnelle, de cohorte, rétrospective, monocentrique.**

#### 2. Recueil des données :

L'identification des patients éligibles s'est fait grâce à la base de données européenne de la sclérose en plaques (logiciel EDMUS pour *European Database for Multiple Sclerosis*) sous l'égide de l'Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP).

Une fois les patients identifiés, l'analyse rétrospective a été faite à partir des dossiers informatisés des patients (logiciel Reference), de la base de données EDMUS et des dossiers médicaux en version papiers des patients, notamment pour récupérer les bilans biologiques effectués dans les laboratoires extérieurs (non informatisés avant 2018). Certaines données (le poids et la taille) ont été récupérées grâce au dossier infirmier lorsqu'elles n'étaient pas disponibles dans le dossier médical.

#### 1. Objectif principal :

**La prévalence de l'élévation des gamma-GT** a été définie en **identifiant tous les patients ayant présenté une l'élévation des GGT au cours du traitement par fingolimod**. L'élévation étant définie comme l'existence d'au moins une valeur des GGT au cours du suivi strictement supérieure à la limite supérieure de la normale selon les normes du laboratoire d'analyses où avait été effectué le prélèvement chez des patients n'ayant pas d'élévation des gamma-GT au-dessus du seuil du laboratoire à l'initiation du traitement.

La date limite du recueil des dernières analyses de suivi des GGT chez les patients toujours traités par fingolimod était le 31 mai 2021.

**Les facteurs de risque étudiés** étaient les facteurs connus comme pouvant contribuer à une hépatotoxicité médicamenteuse :

- L'âge au début du traitement par fingolimod, le sexe, l'IMC, le poids au début et à la fin du traitement afin d'identifier les patients ayant une variation de poids sous traitement > 5%
- La durée du traitement
- Le nombre de traitements de fond de la sclérose en plaque avant l'introduction du fingolimod et les différentes lignes de traitement utilisées, les traitements de la SEP étant considérés comme potentiellement hépatotoxiques
- L'existence de perturbations hépatiques antérieures sous traitement de fond de la SEP
- L'existence d'une perturbation du bilan hépatique initial

- La prise concomitante d'au moins un autre traitement hépatotoxique. Était considéré comme hépatotoxique tout traitement dont le risque hépatotoxique était classé A, B ou C selon le Livertox.
- La réalisation de cure de corticoïdes (les corticoïdes sous forme de bolus intraveineux étant décrits comme potentiellement hépatotoxiques) :
  - o Sous traitement par fingolimod si les GGT sont restées à des valeurs normales
  - o Ou avant les perturbations hépatiques en cas d'augmentation des GGT. La réalisation de cures de corticoïdes après l'élévation des GGT ne pouvant pas être mise en cause dans leur élévation.
- La présence de facteurs de risques de stéatohépatite ou de facteurs majorant le risque d'hépatotoxicité des médicaments : l'HTA, le diabète sucré, le surpoids ou l'obésité (IMC > 25), la dyslipidémie, l'exogénose ou le tabagisme actif, la dénutrition (IMC < 18,5kg/m<sup>2</sup>), une NASH connue ou suspectée, une infection virale chronique, une infection virale aiguë au cours du traitement par fingolimod, une hyperthyroïdie ou une autre maladie auto-immune.

#### 2. Objectifs secondaires :

##### 1. Profil de l'élévation des gamma-GT

Les données recueillies afin de décrire la cinétique de l'augmentation des GGT au sein du sous-groupe de patients présentant une élévation des GGT sous fingolimod étaient :

- *Le délai de survenue* de l'augmentation des GGT > LSN par rapport au début du traitement (en mois)
- L'existence ou non d'une *élévation des GGT supérieure à 5N* et la date cette élévation par rapport au début du traitement
- En cas d'élévation des GGT, la *valeur maximale des GGT atteinte sous fingolimod*, exprimée en multiples de la LSN.
- La *durée de l'élévation des GGT > 5N* et sa *persistance à 6 mois et à 1 an du traitement*
- Le *retour ou non des GGT à la normale sous fingolimod*
- L'existence d'une *augmentation des transaminases associée* : ALAT > LSN, > 3 LSN et > 5 LSN (avec les dates d'élévation des transaminases > 3 LSN et 5 LSN pour les patients concernés)
- L'existence d'une *augmentation des phosphatases alcalines > 2N associée*

## **2. Conséquences sur la prise en charge thérapeutique du patient**

Pour cet objectif, ont été recueillis chez les patients sous fingolimod :

- *L'existence d'une réduction de la dose de fingolimod (passage à 0,25mg/j) et la cause de la réduction de dose*
- *L'existence d'une interruption temporaire du traitement et la cause de cette interruption*
- *L'arrêt définitif ou non du traitement par fingolimod et la cause de cet arrêt.*

## **3. Résultats des explorations hépatiques réalisées :**

Nous avons répertorié les patients chez lesquels les valeurs de GGT étaient suffisamment élevées pour justifier la réalisation d'explorations hépatiques et notamment d'un fibroscanner. L'objectif était d'identifier d'éventuelles lésions hépatiques significatives (fibrose) chez ces patients ayant un profil d'élévation particulièrement inquiétant des GGT.

Chez les patients concernés, nous avons recueilli les résultats du score de fibrose hépatique. Chez ces patients, les résultats des autres examens complémentaires réalisés et l'évolution des valeurs des GGT au cours du temps en fonction de la prise en charge ont été recueillis.

## **IV. Aspects éthiques :**

S'agissant une étude rétrospective monocentrique utilisant des données déjà collectées et n'impliquant pas la personne humaine, l'accord du CPP n'a pas été nécessaire. L'information des patients et le recueil de leur non opposition a été réalisé par voie postale avant le début de l'étude. Cette étude a été validée par le Comité Local d'Éthique et de Recherche en Santé du CHU de Caen (le CLERS).

## V. Analyses statistiques :

Les caractéristiques initiales des patients ont été décrites à l'aide de moyennes et d'écart-types (ET) ou de médianes et d'intervalles interquartiles (IQR) pour les variables quantitatives et par les effectifs et pourcentages associés pour les variables qualitatives. Ces caractéristiques ont été comparées entre les patients ayant eu une élévation des GGT > LSN et ceux n'en n'ayant pas eu, en utilisant le test t de Student ou le test non paramétrique de Mann-Whitney pour les variables continues, selon leurs distributions normales ou non et le test du Chi<sup>2</sup> ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives. Les descriptions et les comparaisons des caractéristiques des patients en fonction de l'élévation de GGT > 5 LSN ou non ont été effectuées de la même façon que précédemment.

L'incidence de l'élévation des GGT ainsi que l'apparition de la valeur maximale des GGT ont été calculées à l'aide de courbes de survie par la méthode de Kaplan-Meier.

Des analyses de sous-groupe, dans le groupe ayant eu une élévation des GGT, ont été réalisées en comparant les patients dont la valeur maximale des GGT des patients était inférieure à 5 LSN à ceux dont la valeur maximale était supérieure à 5 LSN. Ces analyses ont été effectuées en utilisant le test t de Student ou le test non paramétrique de Mann-Whitney pour les variables continues, selon leurs distributions normales ou non et le test du Chi<sup>2</sup> ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives.

Les facteurs de risque associés à la survenue d'élévation des GGT supérieure à la normale ont été analysés à l'aide du modèle de Cox univarié. Les facteurs dont l'association était statistiquement significative en univarié sont présentés à l'aide de courbes de survie par la méthode de Kaplan-Meier. Une analyse multivariée a été menée en incluant toutes les variables avec un p<0.20 en univarié, à condition qu'elles ne soient pas corrélées à d'autres covariables d'ajustement.

L'évolution thérapeutique (arrêt, réduction ou interruption temporaire) a été comparée pour chaque possibilité entre le groupe ayant eu l'évènement et ceux ne l'ayant pas connu à l'aide du test de Chi<sup>2</sup> ou du test exact de Fisher. Les causes du changement thérapeutique ont été décrites par les effectifs et pourcentages associés.

Les analyses ont été menées uniquement sur les cas complets. Les tests effectués étaient bilatéraux. Une valeur de p<0.05 a été considérée comme statistiquement significative. Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS V9.4 (SAS institute, NC, Cary).

## RESULTATS

### I. Population étudiée

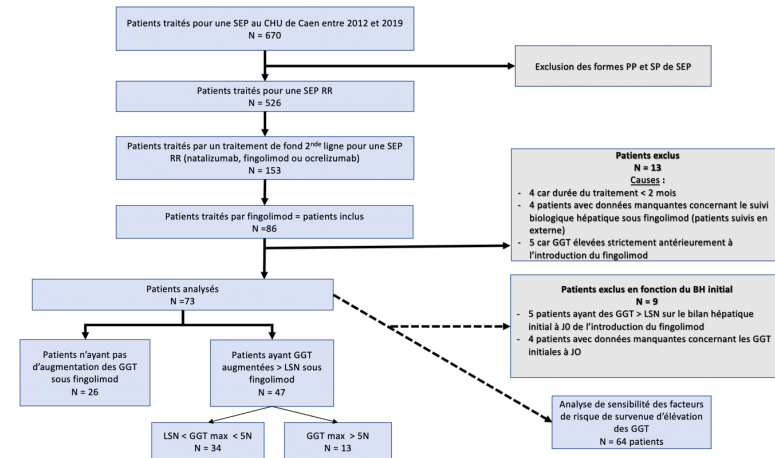
Les étapes de sélection des patients sont décrites dans le flow chart ci-dessous.

A partir de la base de données EDMUS, **86 patients ont été identifiés** comme traités par fingolimod en traitement de fond d'une sclérose en plaques rémittente récurrente au CHU de Caen de 2012 à 2019. A noter que 2 patients ont débuté le fingolimod avant 2012 dans le cadre d'un protocole de recherche.

13 patients ont été exclus de l'analyse : 4 étaient initialement suivis en dehors du CHU sans que les résultats hépatiques n'aient été transmis dans le dossier, 4 patients en raison d'une durée de traitement par fingolimod inférieure à 2 mois et 5 patients présentant déjà une augmentation des GGT > LSN sur le bilan initial avant le début du traitement. Concernant les 4 patients exclus en raison d'une durée de traitement insuffisante, 2 ont interrompu le traitement dans les 24 premières heures en raison de l'apparition de troubles du rythme cardiaque, 1 patient a arrêté le suivi à 1 mois et 1 autre patient a arrêté le suivi à 1 mois ½. **L'analyse a finalement porté sur 73 patients.**

Pour l'analyse des facteurs de risque de survenue d'une élévation des GGT, 9 patients supplémentaires ont été exclus correspondant aux patients pour lesquels le bilan hépatique à J0 de l'introduction du traitement soit montrait des GGT augmentées (N = 5), soit était manquant (N = 4).

**L'analyse de sensibilité des facteurs de risques a ainsi été refaite sur 64 patients.**



**Figure 8 : Flow Chart**



Caractéristiques initiales : Les caractéristiques initiales des patients sont mentionnées dans le Tableau 1.

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les 2 groupes (Tableau 1), en dehors du sexe, de la durée du traitement, de la dénutrition, du surpoids/obésité, de l'IMC et de la perturbation du bilan hépatique sous traitement antérieur de la sclérose en plaques. On note effectivement :

- **Une durée de traitement plus importante chez les patients du groupe gamma-GT augmentées à 57,3 mois de traitement ± 34,6 contre 37 mois de traitement ± 31,5** dans le groupe gamma-GT normales.
- **L'absence de patient dénutri sur les 47 patients du groupe gamma-GT augmentés** contre 3 patients dénutris sur les 26 patients du groupe gamma-GT normales (soit 12%), p = 0,042.
- **La présence de 2 patients ayant également une autre maladie auto-immune associée à la sclérose en plaques dans le groupe gamma-GT augmentées** : l'un une polyarthrite rhumatoïde séronégative et l'autre une sarcoïdose pulmonaire.
- **Un antécédent de perturbation du bilan hépatique au cours d'un traitement antérieur de la sclérose en plaques significativement plus fréquent** chez les patients du groupe gamma-GT augmentées avec 12 patients (17%) contre 1 patient (4%) dans le groupe gamma-GT normales, p = 0,030.

Quelques variations sont également à noter mais non significatives :

- **Une tendance à une proportion de femmes plus importante dans le groupe gamma-GT normales à 85% (22 femmes sur 26) versus 64% (30 femmes sur 47)** dans le groupe gamma-GT augmentées avec un p = 0,061
- **Une tendance à davantage de surpoids ou d'obésité dans le groupe gamma-GT augmentées avec 38% (21 patients sur 47) contre 27% (7 patients sur 26)** dans le groupe gamma-GT normales, p = 0,136. L'IMC médian est ainsi plus élevé dans le groupe gamma-GT augmentées, à 26,6 contre un IMC médian à 23,8 dans le groupe gamma-GT normales, p = 0,135.

**Tableau 3 : Tableau des caractéristiques initiales des patients**

Tableau des caractéristiques initiales des patients					
Caractéristiques initiales	N	Total (N=73)	Élévation des GGT > LSN (N=47)	Pas d'élévation des GGT > LSN (N=26)	p-value
Age au début du traitement (années), moyenne ± ET	73	39.3 ± 9.7	39.3 ± 9.1	39.5 ± 10.8	0.932
Sexe féminin, n(%)	73	52 (71)	30 (64)	22 (85)	0.061
Durée du traitement (mois), moyenne ± ET	73	50.1 ± 34.7	57.3 ± 34.6	37.0 ± 31.5	*1
Nombre de lignes de traitement antérieur, médiane (IQR)	73	2 (1 - 3)	2 (1 - 3)	1 (1 - 3)	0.430
Nombre de lignes de traitement en classes, n(%)					
- 0	73	6 (8)	2 (4)	4 (15)	0.142
- 1		25 (34)	15 (32)	10 (38)	
- 2		16 (22)	13 (28)	3 (12)	
- 3		13 (18)	10 (22)	3 (12)	
- 4		7 (10)	5 (11)	2 (8)	
- 5		6 (8)	2 (4)	4 (15)	
Bolus de corticoïdes sous traitement, n(%)	73	14 (19)	9 (19)	5 (19)	1.000
Traitement hépatotoxique associé, n(%)	73	41 (56)	26 (55)	15 (58)	0.855
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), médiane (IQR)	46	24.5 (21.0 - 30.0)	26.6 (22.7 - 31.0)	23.8 (19.1 - 30.0)	0.135
Augmentation du poids sous traitement >5%, n(%)	38	12 (32)	8 (31)	4 (33)	1.000
Facteurs de risque d'hépatotoxicité médicamenteuse					
HTA, n(%)	73	9 (12)	6 (13)	3 (12)	1.000
Diabète, n(%)	73	4 (5)	3 (6)	1 (4)	1.000
Surpoids ou obésité, n(%)	73	28 (38)	21 (45)	7 (27)	0.136
Dyslipidémie, n(%)	73	10 (14)	7 (15)	3 (12)	1.000
Exogénose, n(%)	73	3 (4)	2 (4)	1 (4)	1.000
Tabagisme actif, n(%)	73	29 (40)	20 (43)	9 (35)	0.507
Dénutrition, n(%)	73	3 (4)	0 (0)	3 (12)	0.042
Infection virale chronique, n(%)	73	1 (1)	1 (2)	0 (0)	1.000
Infection virale aiguë, n(%)	73	3 (4)	2 (4)	1 (4)	1.000
Hyperthyroïdie, n(%)	73	1 (1)	0 (0)	1 (4)	0.357
Autre maladie auto-immune associée, n(%)	73	2 (3)	2 (4)	0 (0)	0.535
Perturbation du BH sous traitement antérieur SEP, n(%)	70*	12 (17)	11 (24)	1 (4)	0.030
NB :					
*1 : la p value n'a pas été calculée pour comparer la durée du traitement entre les 2 groupes car elle n'est pas uniquement une caractéristique initiale, elle peut également résulter d'un arrêt prématuré du traitement, notamment en cas de iatrogénie hépatique.					
*2 : il existe 3 patients pour lesquels cette donnée était manquante					

## II. Résultats de l'objectif principal

### 1. Prévalence de l'augmentation des gamma-GT > LSN :

Sur les 73 patients étudiés, **47 ont présenté une élévation des GGT** au-dessus de la norme supérieure du laboratoire au cours du suivi du bilan biologique hépatique sous fingolimod et 26 patients n'ont pas présenté d'élévation des GGT au-delà des normes définies par le laboratoire.

**La prévalence de l'augmentation des GGT chez les patients sous fingolimod** comme traitement de fond d'une sclérose en plaques rémittente récurrente au CHU de Caen est donc de **64,4%**.

**En retraçant l'analyse aux 64 patients ayant un bilan hépatique strictement normal à l'initiation du fingolimod**, avec 41 patients présentant une augmentation des GGT au cours du traitement, **la prévalence reste inchangée à 64,1% des patients.**

**Pour davantage de clarté, dans la suite du texte nous nommerons les 2 groupes : gamma-GT augmentées** (pour le groupe de patients présentant une élévation des GGT > LSN sous fingolimod) **et gamma-GT normales** (pour le groupe de patients ne présentant pas d'élévation des GGT au-dessus de la LSN sous fingolimod).

### 2. Facteurs de risque :

#### Analyse univariée :

**Les facteurs significativement associés à une augmentation des GGT > LSN** au cours du traitement par fingolimod en analyse univariée, étaient :

- **Le sexe masculin** avec un Hazard Ratio (HR) de **2,57** et un Intervalle de confiance à 95%  $IC_{95\%} = [1.41 - 4.70]$ ,  $p = 0,003$
- **La perturbation du bilan hépatique sous un précédent traitement de fond de la SEP** avec un **HR de 4,96**  $IC_{95\%} = [2.41 - 10.19]$ ,  $p < 0,001$

A noter que **2 facteurs sont à la limite de la significativité en tant que facteurs de risque dans l'analyse univariée :**

- **Le surpoids/obésité** avec un HR à 1,73  $IC_{95\%} = [0.96 - 3.10]$ ,  $p = 0,067$
- **La présence d'une autre maladie auto-immune associée** avec un HR à 3,80  $IC_{95\%} = [0.90 - 16.07]$ ,  $p = 0,070$

**Les facteurs non associés significativement à une élévation des gamma-GT sous fingolimod** en analyse univariée sont :

- **L'âge** avec un HR à 1,02  $IC_{95\%} = [0.98 - 1.05]$ ,  $p = 0,343$
- **Le nombre de lignes de traitement de fond antérieur de la SEP** avec un HR à 0,96  $IC_{95\%} = [0.78 - 1.17]$ ,  $p = 0,663$
- **La réalisation de bolus de corticoïdes** sous fingolimod avec un HR à 0,96  $IC_{95\%} = [0.46 - 2.00]$ ,  $p = 0,915$

- La présence d'un *traitement hépatotoxique associé* avec un HR à 0,75  $IC_{95\%} = [0.42 - 1.34]$ ,  $p = 0,333$
- **L'IMC** avec un HR à 1,03  $IC_{95\%} = [0.99 - 1.07]$ ,  $p = 0,187$
- **L'évolution du poids sous traitement > 5%** avec un HR à 0,92  $IC_{95\%} = [0.40 - 2.14]$ ,  $p = 0,855$
- **L'HTA** avec un HR à 0,76  $IC_{95\%} = [0.33 - 1.84]$ ,  $p = 0,563$
- **Le diabète** avec un HR à 1,01  $IC_{95\%} = [0.31 - 3.30]$ ,  $p = 0,987$
- **La dyslipidémie** avec un HR à 1,43  $IC_{95\%} = [0.64 - 3.20]$ ,  $p = 0,390$
- **L'exogénose** avec un HR à 0,97  $IC_{95\%} = [0.23 - 4.11]$ ,  $p = 0,963$
- **Le tabagisme actif** avec un HR à 1,07  $IC_{95\%} = [0.59 - 1.94]$ ,  $p = 0,813$
- **La dénutrition** (le Hazard Ratio n'est pas analysable car aucun patient dénutri n'a été décrit dans le groupe gamma-GT augmentées)
- La présence d'une *infection virale aiguë* (HR = 1,62  $IC_{95\%} = [0.39 - 6.76]$ ,  $p = 0,508$ )
- **L'hyperthyroïdie** (le Hazard Ratio n'est pas analysable car aucun patient présentant une hyperthyroïdie n'a été décrit dans le groupe gamma-GT augmentées)

Analyse multivariée (ajustée sur le sexe masculin, le surpoids/obésité, la présence d'une maladie auto-immune associée et la perturbation du bilan hépatique sous un traitement antérieur de la SEP) :

- **Le sexe masculin reste un facteur de risque significatif d'élévation des gamma-GT > LSN en analyse multivariée avec un HR de 4,26**  $IC_{95\%} = [1.95 - 9.28]$ ,  $p < 0,001$
- **La perturbation du bilan hépatique sous un traitement de fond antérieur de la SEP reste également un facteur de risque significatif avec un HR à 3,83**  $IC_{95\%} = [1,65 - 8,90]$ ,  $p < 0,002$
- **Le surpoids/obésité et la présence d'une maladie auto-immune surajoutée à la sclérose en plaque** ne ressortent pas significatives, cependant nous observons des tendances : HR = 2,14  $IC_{95\%} = [0.94 - 4.85]$ ,  $p = 0,069$  et HR = 3,76  $IC_{95\%} = [0.84 - 16,89]$ ,  $p = 0,085$  respectivement. Ces observations méritent d'être approfondies dans de futures études.

#### Analyse de sensibilité sur N = 64 patients :

L'analyse multivariée des facteurs de risque a été refaite en ne prenant en compte que les patients ayant des GGT normales à J0 de l'introduction du fingolimod pour limiter le biais de sélection des patients.

Cette analyse multivariée n'a pu étudier les résultats que sur 3 variables (sexe, surpoids/obésité, l'existence d'une perturbation du bilan hépatique sous traitement de fond antérieur de la sclérose en plaques) en raison de la diminution de l'effectif global à 64 patients avec 41 patients ayant des GGT augmentées et 23 patients ayant des GGT normales.

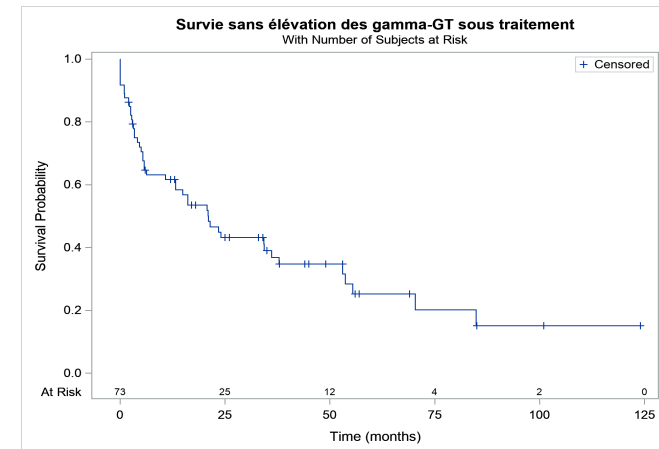
Ainsi :

- **Le sexe masculin reste un facteur de risque significatif avec un HR de 3,6** IC<sub>95%</sub> = [1.55 - 8.37], p = 0,003
- **Le surpoids/obésité devient un facteur de risque significatif avec un HR de 2,37** IC<sub>95%</sub> = [1.04 - 5.38], p = 0,040
- **La perturbation du bilan hépatique sous un précédent traitement de fond de la sclérose en plaques n'est plus un facteur de risque statistiquement significatif : HR = 2,06** IC<sub>95%</sub> = [0.72 - 5.86], p = 0,175

### III. Objectifs secondaires :

#### 1. Probabilité d'élévation des gamma-GT au cours du temps sous fingolimod

La figure 9 montre le pourcentage de patients conservant des gamma-GT normales sous traitement. **A 3,4 mois, ¼ des patients présentait une augmentation des gamma-GT sous fingolimod, la moitié des patients présentait une augmentation des gamma-GT à 21 mois et 75% des patients présentait une augmentation des gamma-GT à 70 mois** (soit presque 6 ans). La courbe de survie des patients ayant des gamma-GT normales sous traitement décroît peu au-delà.



**Figure 9 : Probabilité de conserver des gamma-GT normales sous fingolimod au cours du temps**

2. Description de de la population présentant des gamma-GT augmentées :  
Cinétique de l'augmentation des GGT et valeurs maximales atteintes

Délai de survenue GGT > LSN :

- Chez les 47 patients présentant une élévation des gamma-GT > LSN sous fingolimod, le **délai médian de survenue de l'élévation des GGT** au-dessus de la LSN était en moyenne de **5,7** mois avec intervalle interquartile, IQR de (2,5-21,4).
- **Ce délai de survenue des gamma-GT > LSN était plus précoce chez les patients ayant par la suite présenté une élévation des gamma-GT > 5N** avec un **délai médian de 2,5 mois** IQR (0-3,4) contre un **délai médian de 13,3 mois** IQR (4,1-24) chez les patients ayant une élévation maximale des gamma-GT < 5N.

Élévation des GGT > 5N et persistance dans le temps :

13 patients sur les 47 présentant des GGT élevées (**27,7%**) ont présenté une élévation à **plus de 5 fois** la limite supérieure de la normale sous fingolimod, soit **18% de l'ensemble des patients sous fingolimod**.

- Le délai de survenue d'une augmentation des GGT > 5N par rapport au début du traitement était en moyenne de 22,3 mois avec une médiane à 16 mois. Le délai de survenue de l'augmentation des GGT > 5 LSN par rapport à la date d'élévation des GGT > LSN était en moyenne de 16,5 mois avec une médiane à 9,5 mois.
- Cette augmentation des GGT > 5N persistait à 6 mois chez 9 patients (69%) et à 12 mois chez 7 patients (54%). La durée médiane d'élévation des GGT > 5N était de 12 mois IQR (3,0-36,0).

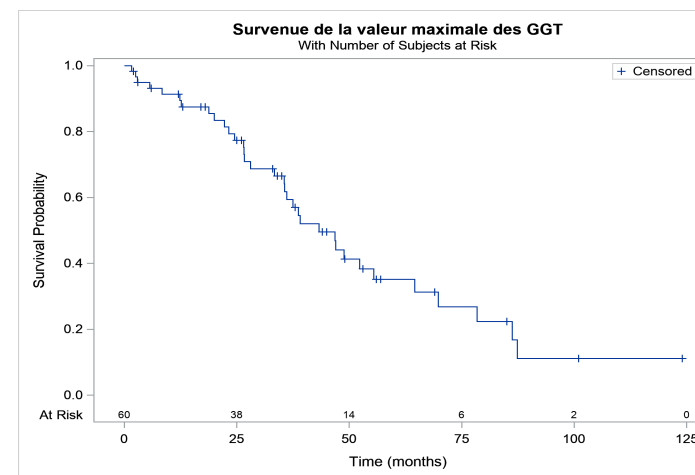
Valeur maximale et délai d'obtention :

La valeur maximale des GGT (GGT max) atteinte était en moyenne de **5,1 fois** la limite supérieure de la normale avec une **médiane à 2,7 x LSN** IQR (1,9-6,7).

- Dans le sous-groupe GGT max < 5N, la médiane de GGT max était à **2 x LSN**, IQR (1,7-2,5)
- Dans le sous-groupe GGT max > 5N, la médiane de GGT max était à **7 x LSN**, IQR (6,2-10,3)

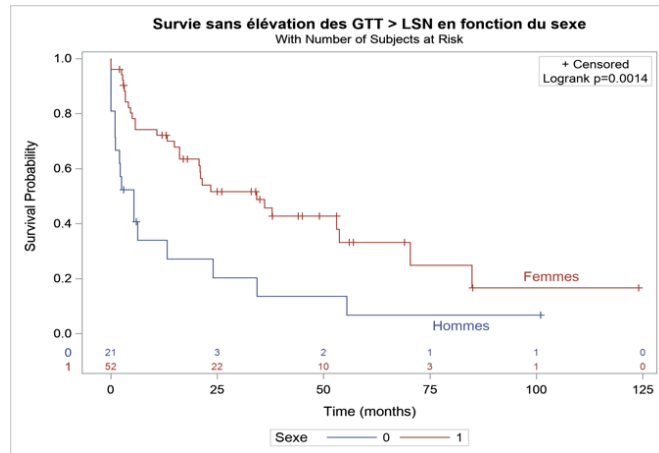
Le délai d'obtention de la valeur maximale des GGT était en moyenne de **35,6 mois** ± 23,5.

- Le délai d'obtention des GGT max était en moyenne de 38,8 mois ± 23 dans le groupe GGT max < 5N
- Le délai d'obtention des GGT max était raccourci à 30,6 mois ± 24,5 dans le groupe GGT max > 5N.



**Figure 10 : Courbe des patients n'ayant pas encore obtenu leur valeur maximale des GGT**

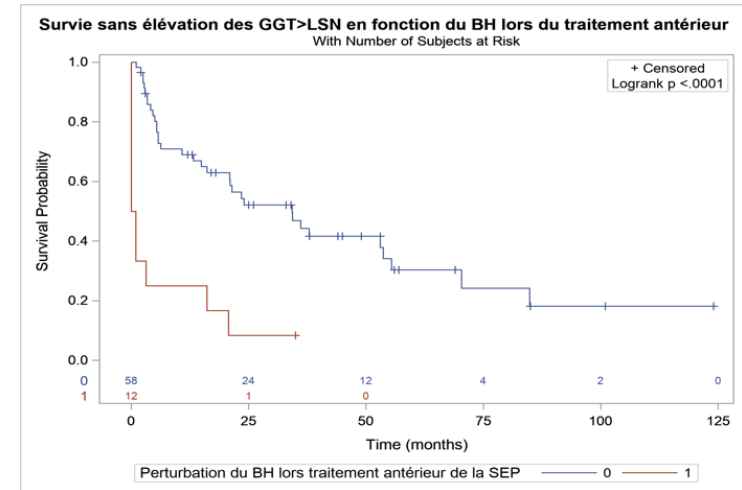
3. Probabilité de conserver des GGT dans les valeurs normales en fonction de la présence ou non de facteurs de risque :



**Figure 11 : Probabilité de conserver des GGT normales sous fingolimod en fonction du sexe**

*Légende* : Sexe : 0 = Homme ; 1 = Femme

La durée de prise du fingolimod sans élévation des gamma-GT est significativement supérieure chez les femmes par rapport à celle des hommes ( $p=0,0014$ ). Autrement dit l'élévation des gamma-GT survient plus précocement chez les hommes que chez les femmes de manière significative.

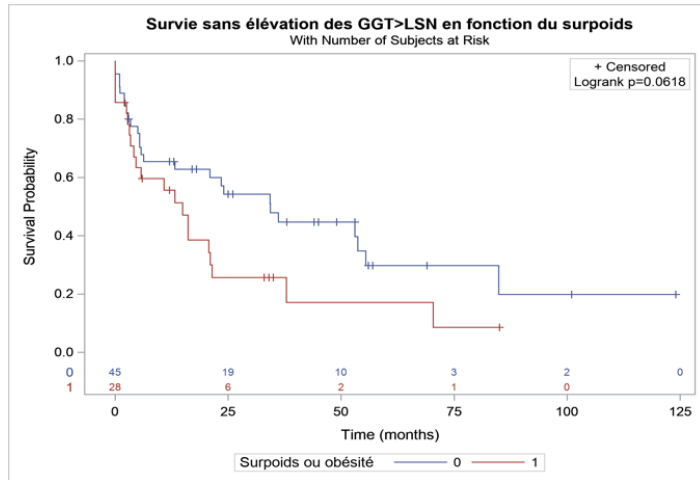


**Figure 12 : Probabilité de conserver des GGT normales sous fingolimod en fonction de l'existence ou non d'une perturbation antérieure du bilan hépatique sous un précédent traitement de fond de la SEP**

*Légende* :

- 0 = absence de perturbation du BH lors d'un traitement antérieur de la SEP
- 1 = antécédent de BH perturbé lors d'un traitement antérieur de la SEP

La période de traitement par fingolimod sans élévation des gamma-GT est significativement réduite en cas d'antécédent de perturbation du bilan hépatique lors d'un précédent traitement de fond de la sclérose en plaques. La survenue de l'élévation des GGT est très précoce chez les patients ayant un antécédent de perturbation du bilan hépatique, en effet la courbe décroît très rapidement juste après le temps 0.



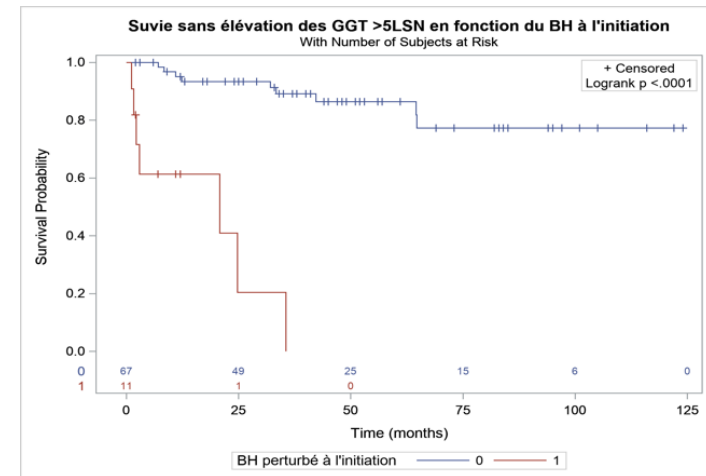
**Figure 13 : Probabilité de conserver des GGT normales sous fingolimod en fonction de l'existence ou non d'un surpoids.**

Légende : 0 = absence (de surpoids ou d'obésité) 1 = présence (de surpoids ou obésité (IMC ≥ 25))

La période de traitement par fingolimod sans élévation des gamma-GT est moindre chez les patients ayant un surpoids ou une obésité (courbe rouge). L'association n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,062$ ) avec des courbes qui se chevauchent en tout début de tracé mais l'écart entre les courbes s'accroît ensuite.

#### 4. Probabilité de conserver des GGT en dessous de 5N en fonction du bilan hépatique initial, normal ou perturbé :

Nous avons voulu chercher à savoir si les patients ayant un bilan hépatique initial déjà perturbé à l'introduction du fingolimod avaient davantage de risque d'accroître leur gamma-GT à des taux supérieurs, notamment au-delà de 5N (grade 3 de la classification CTCAE, considéré comme le grade médicalement significatif ou sévère)



**Figure 14 : Probabilité de conserver des GGT < 5N, en fonction de l'existence ou non d'une perturbation du bilan hépatique initial**

Légende : 0 : BH initial normal, 1 : BH initial déjà perturbé

La période de traitement par fingolimod sans augmentation des gamma-GT au-delà de 5N est très courte chez les patients ayant un bilan hépatique initial déjà perturbé. Chez ces patients, à 2 ans la quasi-totalité des patients présente des GGT > 5N. A l'inverse, chez ceux ayant un bilan hépatique normal, la survenue d'une élévation des GGT > 5N reste faible, même à 4 ans de traitement.

5. Existence d'une augmentation des transaminases et des phosphatases alcalines associée :

Sur les 47 patients présentant une élévation des GGT, 22 présentaient une augmentation des transaminases associée (47%), soit 30% des patients sous fingolimod.

A noter que 2 patients sur les 73 sous fingolimod ont présenté une élévation isolée des transaminases (3%), ie sans élévation des GGT associée.

Sur les 22 patients présentant à la fois une augmentation des gamma-GT et des transaminases (Tableau 4) :

- L'élévation des transaminases > LSN était 2x plus fréquente chez les patients ayant des GGT max > 5N.
- L'élévation des transaminases étaient > 3N chez 11 patients (25% des 47 patients ayant des GGT augmentées soit 16% de la population sous fingolimod) avec un délai médian de 8 mois par rapport au début du traitement. L'élévation des transaminases étaient concomitante ou postérieure à l'élévation des GGT chez tous les patients.
  - Sur ces 11 patients présentant des transaminases > 3N, 8 patients étaient dans le groupe GGT max > 5N (62% des patients ayant GGT max > 5N) et seulement 3 patients (10%) dans le groupe GGT max < 5N.
  - L'élévation des transaminases > 3N était 6x plus fréquente chez les patients présentant des GGT max > 5N.
- L'élévation des transaminases étaient > 5N chez 6 patients (13%). Le délai médian de survenue des transaminases > 5N était de 16,5 mois par rapport au début du traitement et de 17,5 mois par rapport à la date d'élévation des gamma-GT.
  - Sur ces 6 patients, 5 étaient dans le groupe GGT max > 5N (8% des patients du groupe).

1 seul patient a présenté une élévation significative des phosphatases alcalines (> 2N) sous fingolimod, cette augmentation était accompagnée d'une élévation des GGT jusqu'à un maximum de 12,5N et des transaminases > 5N.

**Tableau 4 : Répartition des patients présentant une perturbation du bilan hépatique associée à l'augmentation des GGT en fonction de la valeur maximale des GGT.**

	Total Patients ayant des GGT augmentés (N=47)	LSN < GGT max < 5N (N=34)	GGT max > 5N (N=13)
Élévation des transaminases associée, n(%) :			
> LSN	22 (47)	12 (35)	10 (77)
> 3N	11 (25)	3 (10)	8 (62)
> 5N	6 (13)	1 (3)	5 (38)
Élévation PAL > 2N, n(%)	1 (2)	0 (0)	1 (8)

6. Retour des GGT à des valeurs normales sous fingolimod :

Sur les 47 patients ayant présenté une augmentation des GGT, 5 patients (11) ont vu leur GGT redescendre sous la limite supérieure de la normale sans arrêter définitivement le traitement. Ces 5 patients présentaient tous un bilan hépatique initial normal (élévation des GGT suite à l'introduction du fingolimod) et une valeur maximale des GGT < 5N. Le délai moyen de retour à la normale chez ces patients était de 31,5 mois (médiane de 37,5 mois).

Sur ces 5 patients, 3 avaient bénéficié d'une réduction de la posologie du fingolimod à demi-dose. Chez ces 3 patients, le retour des GGT à des valeurs normales s'est faite en moyenne à 24 mois après le début de la réduction de la posologie du fingolimod (11, 31 et 32 mois).

7. Conséquences sur la prise en charge (Tableau 5)

**Tableau 5 : Évolution de la prise en charge en fonction de l'existence ou non d'une élévation des GGT**

Outcomes	Total (N=73)	Élévation des GGT > LSN (N=47)	Pas d'élévation des GGT > LSN (N=26)	p-value
Arrêt du traitement, n(%)	31 (42)	18 (38)	13 (50)	0.333
Causes, n(%)				
Iatrogénie hépatique	6 (19)	6 (33)	0 (0)	
Leucopénie et/ou lymphopénie sévère	2 (6)	0 (0)	2 (15)	
Autre effet indésirable biologique				
Autre effet indésirable clinique	1 (3)	0 (0)	1 (8)	
Nouvelle poussée ou progression de la maladie sous traitement	11 (35)	6 (33)	5 (38)	
Désir de grossesse ou grossesse	3 (10)	1 (6)	2 (15)	
Mauvaise observance	4 (13)	2 (15)	2 (11)	
non connue	1 (3)	1 (6)	0 (0)	
Autre	2 (6)	2 (11)	0 (0)	
cancer	1 (3)	0 (0)	1 (8)	
Réduction de dose, n(%)	14 (19)	14 (30)	0 (0)	0.002
Iatrogénie hépatique	6 (43)	6 (43)	0 (0)	
Leucopénie et/ou lymphopénie sévère	4 (29)	4 (29)	0 (0)	
Autre effet indésirable biologique				
Autre effet indésirable clinique	1 (7)	1 (7)	0 (0)	
Nouvelle poussée ou progression de la maladie sous traitement				
Désir de grossesse ou grossesse				
Mauvaise observance				
non connue	1 (7)	1 (7)	0 (0)	
Autre	2 (14)	2 (14)	0 (0)	
cancer				
Interruption temporaire, n(%)	8 (11)	6 (13)	2 (8)	0.704
Iatrogénie hépatique	2 (25)	2 (33)	0 (0)	
Leucopénie et/ou lymphopénie sévère				
Autre effet indésirable biologique				
Autre effet indésirable clinique				
Nouvelle poussée ou progression de la maladie sous traitement				
Désir de grossesse ou grossesse	2 (25)	0 (0)	2 (100)	
Mauvaise observance	1 (12)	1 (17)	0 (0)	
non connue				
Autre				
cancer				

Arrêt définitif du traitement : Il n'a pas été retrouvé de différence significative dans la survenue d'un arrêt de traitement entre les 2 groupes (gamma-GT augmentées et gamma-GT normales) : 18 patients sur 47 ont arrêté le fingolimod (38%) dans le groupe gamma-GT augmentées contre 13 patients sur 26 (50%) dans le groupe gamma-GT normales,  $p = 0,333$ .

Les causes des arrêts de traitements diffèrent cependant entre les 2 groupes :

- Dans le groupe gamma-GT normales, la nouvelle poussée / progression de la maladie sous traitement est la première cause d'arrêt du traitement pour 5 patients (38%), viennent ensuite la lymphopénie sévère pour 2 patients (15%), le désir de grossesse pour 2 patientes (15%), la survenue d'un cancer chez 1 patient (8%) et un autre effet indésirable clinique chez 1 patient (8%). Aucun patient de ce groupe n'a arrêté le traitement en raison d'une toxicité hépatique.
- Dans le groupe gamma-GT augmentées : La iatrogénie hépatique et la nouvelle poussée ou progression de la maladie sous traitement sont à égalité la première cause d'arrêt de traitement : 6 patients sur 47 (33%) ont arrêté le fingolimod pour iatrogénie hépatique avec les mêmes effectifs retrouvés pour la progression de la maladie.

Viennent ensuite la mauvaise observance chez 2 patients (15%) et le désir de grossesse pour 1 patiente (6%). 2 patients ont arrêté le traitement pour une autre raison et chez 1 patient la cause de l'arrêt de traitement n'a pas été retrouvée dans le dossier.

**Tableau 6 : Évolution de la prise en charge dans le groupe GGT augmentées en fonction de la valeur maximale des GGT (< ou > ou égale à 5N) :**

	Total Patients ayant des GGT augmentés (N=47)	LSN < GGT max < 5N (N=34)	GGT max > 5N (N=13)
Réduction de dose, n(%)	14 (30)	6 (18)	8 (62)
Interruption temporaire du traitement, n(%)	6 (13)	3 (9)	3 (223)
Arrêt définitif, n(%)	18 (38)	14 (41)	4 (31)
<i>Causes des arrêts définitifs de traitement, n(%)</i>			
- Iatrogénie hépatique	6 (33)	2 (14)	4 (100)
- Leucopénie et/ou lymphopénie	0 (0)	0 (0)	0 (0)
- Autre effet indésirable biologique	0 (0)	0 (0)	0 (0)
- Autre effet indésirable clinique	1 (6)	0 (0)	1 (25)
- Nouvelle poussée ou progression	6 (33)	6 (43)	0 (0)
- Désir de grossesse ou grossesse	2 (11)	1 (7)	1 (25)
- Mauvaise observance	2 (11)	2 (14)	0 (0)
- Non connue	1 (6)	1 (7)	0 (0)
- Autre	2 (11)	2 (14)	0 (0)
- Cancer	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Retour des GGT à la normale sous traitement, n(%)	5 (11)	5 (15)	0 (0)

*NB : Plusieurs causes d'arrêt de traitement sont parfois incriminées pour certains patients*

On observe que la iatrogénie hépatique n'est qu'une cause secondaire d'arrêt du traitement dans le sous-groupe GGT max < 5N. Dans ce sous-groupe, elle ne représente que 2 patients (14% des arrêts), la première cause d'arrêt dans ce groupe étant la progression de la maladie sous traitement avec 6 patients (43% des arrêts). La iatrogénie hépatique est en revanche la première cause d'arrêt de traitement dans le groupe GGT max avec 4 patients (100% des arrêts).

Réduction de dose : La survenue d'une réduction de dose n'a eu lieu que chez les patients du groupe gamma-GT augmentées avec 14 patients (30%) de ce groupe ayant bénéficié d'une réduction de dose contre aucun patient du groupe gamma-GT normales,  $p = 0,002$ .

La cause de la réduction de la posologie du fingolimod dans le groupe gamma-GT augmentées était par ordre décroissant de survenue :

- La iatrogénie hépatique pour 6 patients (43%)
- La lymphopénie sévère pour 4 patients (29%)

Sur les 6 patients du groupe GGT max < 5N ayant reçu une demi-dose de fingolimod en lien avec des perturbations du bilan hépatique, comme expliqué ci-dessus, 3 soit 50% ont vu leur gamma-GT redescendre sous la limite supérieure de la normale.

A noter que 8 patients du sous-groupe GGT max > 5N ont reçu une demi-dose de fingolimod (62%) sans qu'aucun patient de ce sous-groupe ne revienne à des valeurs de GGT normales sous fingolimod.

Interruption temporaire du traitement : Il n'a pas été retrouvé de différence significative dans la survenue d'une interruption de traitement par fingolimod entre les 2 groupes mais une tendance à une interruption de traitement plus fréquente dans le groupe gamma-GT augmentée. On note 8 interruptions de traitement au total sur les 73 patients (11%), 6 (13%) dans le groupe gamma-GT augmentées et 2 (8%) dans le groupe gamma-GT normales,  $p = 0,704$ .

Les causes d'interruption du traitement étaient différentes entre les groupes :

- Dans le groupe gamma-GT augmentées, la raison de l'interruption du traitement était la lymphopénie sévère chez 3 patients (50%) et la iatrogénie hépatique pour 2 patients (33%), 1 patient a interrompu le traitement par mauvaise observance.
- Dans le groupe gamma-GT normales, les 2 causes d'interruption du traitement étaient le projet de grossesse.



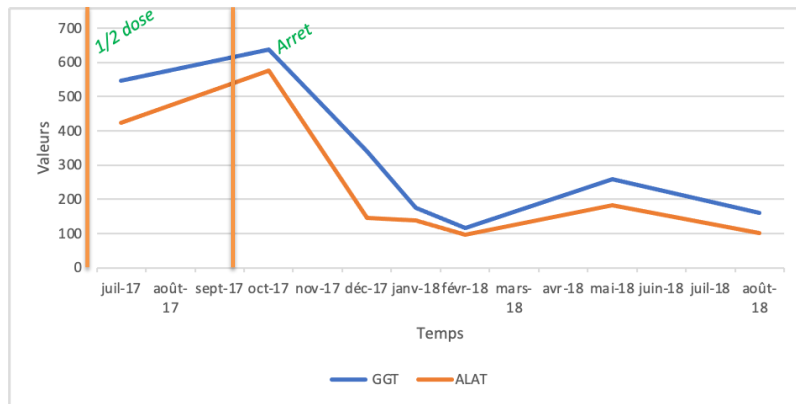
8. Résultats des explorations hépatiques et évolution des GGT en fonction de la prise en charge

7 patients ont réalisé un fibroscanner suite à l'élévation des GGT sous fingolimod, tous ces patients avaient une augmentation des GGT à un grade 3 de la CTCAE (> 5N) qui s'associait à d'autres perturbations du bilan hépatique.

Les résultats du fibroscanner en fonction des valeurs maximales des enzymes hépatiques sont présentés dans le tableau 7. Le résultat de l'IRM hépatobiliaire et l'hypothèse diagnostique principale est également détaillée ainsi que la prise en charge et l'évolution des GGT dans le temps en fonction de cette prise en charge. Aucun patient n'a réalisé de ponction biopsie hépatique.

Tableau 7 : Résultats des explorations hépatiques et évolution des gamma-GT en fonction de la prise en charge							
Patients	1	2	3	4	5	6	7
GGT max (multiple de LSN)	12N	7N	5N	8N	13N	7N	6,5N
Valeur max ALAT (multiple LSN)	> 10N	-	3N-5N	< 3N	3-5N	> 5N	< 3N
Valeur max PAL (multiple LSN)	-	1,2N	-	1,5N	-	-	-
Échographie	Angiomes	Kystes biliaires	Stéatose	-	Stéatose		Stéatose
<b>1<sup>er</sup> Fibroscanner :</b>	<b>Absente</b>	<b>Minime à Modérée</b>	<b>Modérée (F2)</b>	<b>Absente</b>	<b>Minime</b>	<b>Minime</b>	<b>Minime</b>
Présence de Fibrose							
Score de fibrose (kPa)	4,9	7,5	7,9	4,3	6,7	7	7
<b>2<sup>e</sup> Fibroscanner</b>							
Présence de fibrose	-	-	<b>Absente</b>	<b>Absente (F0)</b>	<b>Minime</b>	-	<b>Absente</b>
Score de fibrose (kPa)			(F0) (7,3kPa)	(3,8kPa)	(6 kPa)		(5,8kPa)
Bili-IRM	VB normales	<b>Cholangite</b> (irrégularité des VBIH)	-	-	-	-	-
Ponction biopsie hépatique	-	-	-	-	-	-	-
Bilan biologique *	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif		
Hypothèse principale	<b>Stéatohépatite métabolique</b>	<b>Cholangite</b>	<b>Stéatohépatite métabolique</b>	Phénomène enzymatique génétique + <b>Stéatohépatite métabolique</b>	<b>Stéatohépatite métabolique</b> + Phénomène enzymatique	<b>Iatrogénie</b>	<b>Stéatohépatite métabolique</b>
<b>Prise en charge</b>							
- Étape 1	<b>Réduction</b>	<b>Réduction</b>	<b>Réduction + RHD</b>	<b>Réduction</b>	<b>Réduction + RHD</b>	<b>Réduction</b>	<b>Réduction</b>
- Résultat sur les GGT	Amélioration transitoire	Amélioration	Amélioration transitoire		Amélioration transitoire		
- Étape 2	<b>Arrêt</b>		<i>PBH envisagée si pas d'amélioration</i>		<b>Arrêt</b> du gilenya		Poursuite à dose réduite
- Résultat sur les GGT	Amélioration						
Normalisation	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
<b>Grade CTCAE final</b>							
- GGT	2	2	2 (limite 3)	2	3	2	2
- Transaminases	1	0	1	1	1	1	0
<b>Abbreviations :</b> VB = voies biliaires, VBIH = voies biliaires intra-hépatiques, RHD : règles hygiéno-diététiques							
* bilan biologique incluant bilan auto-immun (anti-muscle lisse, anti-LKM, anti-LC1 et anti-LCA) et sérologies virales (VHB, VHC)							

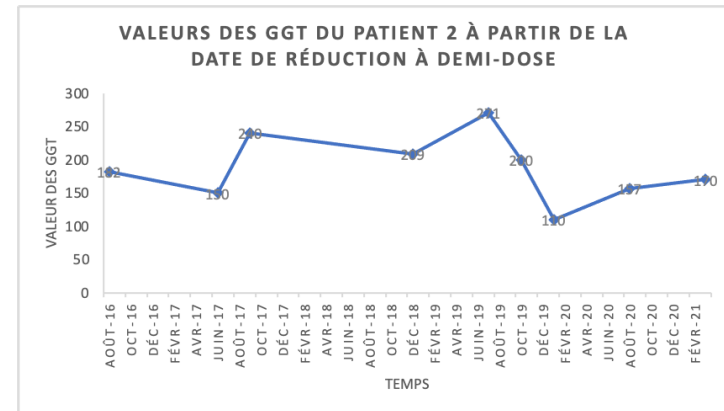
**Figure 15 : Évolution des GGT et des ALAT au cours du temps chez le patient 1**



Chez ce patient, l'élévation des GGT et des Transaminases a conduit à **arrêter le traitement** par fingolimod. L'arrêt du fingolimod s'est suivi d'une réapparition de nouvelles lésions radiologiques isolées puis d'une nouvelle poussée clinique (dans l'attente de la réintroduction d'un traitement de fond).

Le patient a été traité par SOLUMEDROL avec une récupération fonctionnelle partielle. Au décours du traitement de la poussée, persistance d'un déficit moteur à 4/5 du releveur du pied gauche et du psoas, d'une ataxie du membre inférieur gauche et d'une hypallessthésie des membres inférieurs.

**Figure 16 : Évolution des GGT au cours du temps chez le patient 2 après réduction du fingolimod à demi-dose**



On observe une stabilisation des valeurs de la GGT, mais pas de réduction des valeurs.

## DISCUSSION

### I. Objectifs principaux

#### 1. Prévalence des anomalies biologiques hépatiques

La **prévalence de l'augmentation des gamma-GT** dans notre population de patients sous fingolimod était de **64%**, bien au-delà de ce qui était retrouvé dans des précédentes études : dans FREEDOMS II, seulement 6% des patients présentait une élévation des GGT, soit une prévalence 10x moindre que celle retrouvée dans notre étude et la prévalence des perturbations du bilan biologique hépatique n'était rapporté qu'à hauteur de 18,6% des patients dans FREEDOMS.

La **prévalence de l'augmentation des transaminases > 3N** est également supérieure à celle décrite dans les études précédentes avec **16%** des patients présentant une augmentation des transaminases > 3N dans notre population contre **7%** des patients dans FREEDOMS II. Il en est de même pour l'augmentation des transaminases > 5N qui concerne 8% des patients dans notre étude contre 2% des patients dans FREEDOMS II.

**La prévalence plus importante des perturbations hépatiques, notamment des GGT, peut s'expliquer par plusieurs facteurs :**

- Le seuil utilisé pour définir l'élévation des GGT a pu être supérieur dans les études précédentes (par exemple un seuil > 2,5N ou 5N) alors que nous avons défini l'élévation dans notre étude comme toute valeur au-delà de la norme supérieure du laboratoire. Cela dit, 18% de nos patients présentait une élévation des GGT > 5N ce qui reste bien supérieur aux chiffres retrouvés dans FREEDOMS II.
- **La durée de suivi des patients, plus longue** dans notre étude, en moyenne de plus de 4 ans (50 mois), alors qu'elle était de 24 mois seulement dans FREEDOMS I et II. Cette donnée est importante puisque le nombre de patients conservant des gamma-GT normales sous fingolimod décroît au cours du temps. Elle n'explique pas à elle seule l'augmentation de la prévalence des anomalies hépatiques puisque, à 24 mois (durée de suivi des patients dans FREEDOMS I et II), plus de 50% des patients présentent une élévation des gamma-GT dans notre étude.
- Il est aussi possible que notre population prise sur 1 seul centre hospitalier (**étude monocentrique**) ne soit pas représentative de l'ensemble des patients traités par fingolimod pour une SEP RR sur le territoire national (biais « d'effet centre », cf. partie III p 64).

### 2. Facteurs de risque d'élévation des gamma-GT

Dans notre étude, les facteurs de risque d'élévation des gamma-GT en analyse univariée et persistants en analyse multivariée sont le **sexe masculin**, avec un risque **4x** supérieur d'élévation des gamma-GT en analyse multivariée, et la **perturbation du BH sous traitement antérieur** avec un risque multiplié par presque **5** après ajustement sur le surpoids/obésité, la présence d'une maladie auto-immune et le surpoids/l'obésité.

Le **surpoids/obésité** est également un facteur de risque, avec des résultats à la limite de la significativité en analyse univariée et en multivariée, mais devenant significatifs dans l'analyse de sensibilité, ayant exclu les patients avec des gamma-GT initiales déjà augmentées. Cette analyse a été faite secondairement afin de limiter le biais de sélection des patients, et permet de vérifier la robustesse de nos résultats. Elle confirme le sexe masculin comme étant un facteur de risque d'élévation des gamma-GT.

**La perturbation antérieure du bilan hépatique n'apparaît plus comme étant un facteur de risque dans l'analyse de sensibilité** dans laquelle tous les patients ayant des gamma-GT augmentées initialement ont été exclus. Cela peut vouloir signifier que l'existence d'une **perturbation du bilan hépatique sous traitement de fond antérieur mais transitoire** (avec normalisation du bilan biologique hépatique avant l'introduction du fingolimod), n'est **pas** un facteur de risque d'augmentation des GGT. Seule une élévation des GGT persistante à l'introduction du traitement risque de faire accroître encore davantage des gamma-GT, avec un risque significatif d'élévation des GGT au-delà de 5N.

**La présence d'une maladie auto-immune semble être un facteur de risque** retrouvé à la fois dans l'analyse univariée et multivariée mais non statistiquement significatif, là encore probablement par manque de puissance (seulement 2 patients de notre étude étaient concernés par la présence d'une maladie auto-immune surajoutée à la sclérose en plaques).

Même si la durée de traitement n'a pas pu être incluse dans l'analyse statistique des facteurs de risque (car pouvant être à la fois une cause et une conséquence de l'élévation des GGT), la **durée de traitement est clairement un facteur de risque d'augmentation des GGT**, 2 données l'indiquent :

- *La durée de traitement plus importante dans le groupe GGT augmentées.* La conséquence de l'élévation des GGT sur la durée de traitement devrait être négative (diminution de la durée de traitement) puisque les perturbations hépatiques peuvent aboutir à un arrêt du fingolimod. La présence d'une association positive entre durée de traitement et GGT augmentées, alors que l'inverse était attendu si la durée de traitement était une conséquence de l'élévation des GGT, renforce l'hypothèse d'une relation causale entre durée de traitement et élévation des gamma-GT.
- *La courbe de survie sans élévation des gamma-GT* qui décroît au cours du temps.

A l'inverse, d'autres facteurs, habituellement rapportés comme favorisant l'hépatotoxicité médicamenteuse, ne semblent **pas** associés à une élévation des gamma-GT sous fingolimod. Il s'agit de l'âge, de la réalisation de bolus de corticoïdes sous fingolimod, de la prise d'autres traitements hépatotoxiques, de la dénutrition, de l'HTA, du diabète, de l'exogénose, du tabagisme actif, de l'hyperthyroïdie et de la présence d'une infection virale aiguë. Ne constituent pas non plus des facteurs de risque : le nombre de ligne de traitements de fond antérieur de la sclérose en plaques, l'IMC (indépendamment de la présence d'un surpoids ou d'une obésité) et la variation pondérale > 5% sous traitement.

## **II. Apport des résultats des objectifs secondaires**

### **1. Cinétique de l'élévation des gamma-GT et GGT > 5N**

Dans notre étude, chez les 27% des patients ayant présenté une élévation des GGT > 5N, le délai de survenue de l'élévation des gamma-GT > LSN était plus précoce (délai médian de 2,5 mois) que chez les patients ayant des GGT max < 5N (contre 13,5 mois). La valeur maximale était également atteinte plus rapidement chez les patients ayant une élévation > 5N. Ainsi, **une élévation précoce des gamma-GT et une cinétique d'augmentation rapide pourrait être un facteur de risque d'élévation importante des gamma-GT, notamment au-delà de 5N.**

### **2. Élévation associée des transaminases**

**L'élévation des GGT est associée à une élévation ultérieure des transaminases** au-dessus de la limite supérieure de la normale **chez un peu moins de la moitié des patients (47%)**. Chez ¼ de ces patients, l'élévation des transaminases est > 3N (grade 2 de la classification CTCAE).

**L'association à une augmentation des transaminases devient la règle chez les patients ayant des GGT > 5N.**

Il semble donc exister un lien entre l'élévation des GGT et des transaminases, d'autant plus que l'élévation des GGT est importante. **L'élévation des GGT semble être un marqueur de risque d'hépatopathie ultérieure plus sensible que les transaminases (57) et pourrait ainsi précéder l'élévation des transaminases.** La survenue d'une augmentation des GGT pourrait faire accentuer la surveillance biologique hépatique à la recherche d'une élévation des transaminases associées surtout lorsque les GGT sont > 5N.

### 3. Conséquences sur la prise en charge

La réduction de la posologie à demi-dose de fingolimod résulte majoritairement de perturbations du bilan hépatique, elle n'a eu lieu dans notre étude que chez les patients ayant des GGT augmentées. Rappelons que les patients ayant vu leur gamma-GT redescendre sous la limite supérieure de la normale avaient tous des valeurs maximales de GGT < 5N.

**Dans le groupe présentant une élévation des gamma-GT, les arrêts de traitement n'ont pas été plus fréquents mais les causes d'arrêt du traitement différent.** On note que la nouvelle poussée ou progression de la maladie est la première cause chez les patients sans élévation des gamma-GT alors que l'hépatotoxicité est à égalité la première cause d'arrêt du traitement avec la progression de la maladie chez les patients ayant des gamma-GT augmentées. Davantage de patients du groupe sans élévation des GGT ont arrêté le fingolimod en raison d'une poussée/progression de la maladie. Dans ce groupe, la durée du traitement est moins importante et les patients n'ont pas vu leur GGT augmenter.

**En revanche, chez les patients qui gardent le fingolimod pour une durée plus longue, ce qui est le cas des patients ayant des GGT augmentées, l'hépatotoxicité devient la première cause d'arrêt du traitement avec la nouvelle poussée/progression de la maladie.**

Dans le sous-groupe GGT max > 5N, les 4 arrêts de traitement de ce groupe étaient tous justifiés au moins en partie par des perturbations du bilan hépatique. Plus l'élévation des gamma-GT devient importante, plus le risque d'arrêt du traitement en raison des perturbations hépatiques semble augmenter.

Étant donné qu'il y a moins de patients ayant arrêté le fingolimod en raison d'une progression de la sclérose en plaques dans le groupe GGT augmentées, on peut supposer que le groupe GGT augmentées comprend davantage de patients bien répondeurs au traitement en termes d'efficacité. Cela n'a pas pu être vérifié dans notre étude car ni le score EDSS et son évolution au cours du traitement ni l'évolution des lésions IRM ne faisaient partis des critères de jugement.

**Il aurait également été intéressant de savoir si l'arrêt du traitement par fingolimod lorsqu'il est réalisé en raison de perturbations du bilan hépatique a constitué une perte de chance dans la prise en charge du patient.** Encore une fois cette donnée n'est pas disponible car le score EDSS et son évolution après arrêt du traitement n'ont pas été recueillis pour cette étude.

**L'élévation des gamma-GT est, dans notre étude, une cause non négligeable d'arrêt du fingolimod, chez des patients chez lesquels le traitement semble efficace car maintenu plus longtemps que chez les patients ne présentant pas d'élévation des gamma-GT.**

### III. Limites de l'étude

Notre étude est monocentrique et de ce fait comporte plusieurs limites :

**Un possible effet centre** avec une population de patients limitée aux patients suivis au CHU de Caen, population qui n'est pas forcément comparable à l'ensemble de la population française atteinte de sclérose en plaques rémittente récurrente et traitée par fingolimod.

La question sous-jacente était notamment de savoir si une plus grande prévalence de la stéatopathie métabolique dans notre région pouvait constituer un facteur de confusion. En effet, il existe un gradient Nord-Sud du syndrome métabolique (58), et, en 2020, la Normandie était la 3<sup>e</sup> région la plus touchée par l'obésité selon un sondage national (59).

**Néanmoins, les caractéristiques initiales de nos patients (cf tableau 1) semblent correspondre à celle la population habituelle atteinte de SEP et traitée par fingolimod :** l'âge de nos patients (moyenne de 39 ans) correspond à l'âge des patients traités dans FREEDOMS II (40 ans), le sex ratio retrouvé dans notre étude (71% de femmes soit un SR de 2,45) est identique à celui retrouvé dans une étude lyonnaise de 2008 à 2,45 (60). **Les comorbidités de nos patients semblent également correspondre à celles de la population atteinte de la sclérose en plaques** (dont la fréquence est comparable à celle de la population générale). L'HTA est présente chez 12% de nos patients correspondant aux taux retrouvés chez les patients sous fingolimod dans FREEDOMS, mais légèrement moindre que celle rapportée chez les patients SEP dans une étude canadienne à 20,8% (61) et à 22,5% dans la population générale, le diabète est présent chez 5% de nos patients (7,7% dans la population SEP et 8% dans la population générale), l'hyperlipidémie est présente chez 14% de nos patients (contre 13,8% dans la population SEP et 15,1% dans la population générale)

Le pourcentage de patients en surpoids (obésité incluse) sous fingolimod dans notre étude (38%) est légèrement moindre que celui de la population générale (aux alentours de 54% des hommes et 44% des femmes en France, selon l'étude ESTEBAN 2014-2016) avec un IMC médian de 24,5, comparable à celui de la population sous fingolimod dans FREEDOMS II (IMC médian de 26,6).

Ainsi, l'effet centre reste possible par la méthode de réalisation de notre l'étude mais il est peu probable que des particularités démographiques régionales expliquent à elles seules la forte prévalence des anomalies biologiques hépatiques. En effet, il n'existe pas dans notre population de patients davantage de facteurs métaboliques pouvant expliquer ces perturbations hépatiques.

Il serait intéressant de pouvoir comparer ces résultats avec ceux d'autres centres hospitaliers.

**Il existe par ailleurs un manque de puissance** avec un nombre de patients inclus dans l'analyse de 73 patients (et 64 patients dans l'analyse de sensibilité) ce qui peut expliquer que certains facteurs de risque soient à la limite de la significativité (surpoids/obésité et présence d'une maladie auto-immune notamment).

Il existe malheureusement un **biais de sélection (biais d'inclusion)** dans l'analyse initiale des facteurs de risque d'élévation des GGT (en univarié et multivarié) puisque 9 patients ont été inclus avec des GGT déjà augmentées à l'initiation du traitement ou l'absence de données concernant les GGT initiales. C'est la raison pour laquelle une analyse de sensibilité a été refaite en excluant tout patient ayant des gamma-GT augmentées à l'initiation du traitement ou chez lesquels la donnée était manquante. Le fait que l'existence d'une perturbation antérieure du bilan hépatique soit statistiquement associée à une augmentation des GGT dans la première analyse est à prendre avec précaution à cause de ce biais d'inclusion de patients ayant déjà des GGT élevées. L'exclusion de ces patients génère un nouveau manque de puissance à prendre en compte dans l'analyse de sensibilité qui n'a pu être réalisée en multivariée que sur 3 variables.

#### **IV. Perspectives**

##### **1. Question de l'existence de lésions hépatiques définitives**

La répercussion fonctionnelle sur le plan hépatique de l'élévation des gamma-GT reste mal connue, surtout lorsqu'elle est isolée.

**L'élévation prolongée des GGT étant un facteur très sensible d'hépatopathie, elle questionne toute de même la présence de lésions hépatiques à plus long terme, non visibles sur les examens initiaux.**

Certains patients ayant eu une augmentation > 5N des gamma-GT, ont réalisé un fibroscan pour déterminer le score de fibrose hépatique et l'existence de lésions hépatiques significatives. Les résultats sont globalement rassurants (fibrose absente ou minime). Il est intéressant de réaliser une nouvelle fois cet examen à au moins 1 an du premier examen afin de s'assurer de l'absence d'évolutivité (absence de lésion de fibrose hépatique nouvellement apparue). Cet examen a été renouvelé chez seulement 3 patients et restait de nouveau rassurant.

**Il serait intéressant de continuer à suivre davantage de patients à plus long terme afin de réévaluer le fibroscan à distance (notamment chez ceux n'ayant eu qu'un seul examen). L'absence de nouvelle lésion hépatique sur le fibroscan de réévaluation, même en cas d'élévation persistante des GGT, plaiderait alors pour un faible risque de lésion hépatique définitive liée au gilenya.**

**Ces résultats pourraient donc être confirmés par des études recrutant davantage de patients et évaluant les lésions hépatiques sur un plus long suivi.**

Par ailleurs, le délai de retour à la normale des gamma-GT (s'il existe) chez les patients ayant arrêté le fingolimod définitivement n'a pas été recueilli.

**Il serait intéressant de savoir si l'élévation des GGT persiste à distance de l'arrêt du traitement et le délai avant retour à des valeurs normales.**

## 2. Étiologie de l'élévation des gamma-GT

L'étiologie de l'élévation des gamma-GT sous fingolimod n'est pas connue à ce jour.

Le fingolimod rejoint la liste des médicaments connus pour entraîner une élévation des gamma-GT.

**Hypothèse de l'induction enzymatique :** De nombreux médicaments entraînant une élévation des gamma-GT sont des inducteurs enzymatiques. Par similitude, on peut se poser la question d'une induction enzymatique de la gamma-GT induite par le fingolimod.

**Hypothèse métabolique :** nous avons objectivé chez les patients ayant réalisé un bilan d'exploration hépatique plus poussé, une forte prévalence de la **stéatohépatite métabolique**. Celle-ci est souvent l'hypothèse alternative à la toxicité médicamenteuse chez nos patients pour lesquels le bilan étiologique est par ailleurs négatif.

Nous nous sommes posés la question de savoir si le fingolimod pouvait aggraver une stéatose ou une stéatohépatite préexistante. Les données de la littérature vont plutôt dans le sens contraire. Dans une étude de 2019, menée sur un modèle murin de NAFLD, le fingolimod permettait de décroître la stéatose hépatique (62). L'administration orale de fingolimod permettait en effet une décroissance de l'accumulation intrahépatique des triglycérides, une réduction de la stéatose hépatique, une amélioration de l'insulinorésistance, limitait la prise de poids (globale et hépatique) et diminuait la synthèse des acides gras notamment des sphingolipides. Cette étude est cohérente avec des études antérieures ayant démontré une régression de la stéatose hépatique sous myricicine (63,64).

**Le syndrome métabolique préexistant semble être un facteur de risque d'augmentation des gamma-GT sous fingolimod et la stéatohépatite métabolique pourrait favoriser une hépatotoxicité du fingolimod. Cette stéatose hépatique ne semble pas imputable au fingolimod qui aurait plutôt une action bénéfique sur la NAFLD.**

**Hypothèse génétique :** L'élévation des gamma-GT, bien que fréquente, ne s'observe pas chez tous nos patients. L'hypothèse d'un **facteur génétique favorisant l'élévation enzymatique** sous fingolimod est possible.

- **Il existe, dans l'espèce humaine, plusieurs isoformes de la GGT**, avec des différences potentielles entre ces isoformes. Chez les patients sous phénytoïne, phénobarbital et carbamazépine, antiépileptiques connus pour être associés à une élévation des gamma-GT, l'isoforme GGT 3 a été associé à une élévation plus fréquente du taux sérique des gamma-GT, comparativement aux patients dépourvus de cet isoforme (65).
- **Un polymorphisme des gènes codant pour les principales enzymes antioxydantes (Superoxyde dismutase 2, glutathion-S-transferase M1 et glutathion-S-transferase T1) pourrait entraîner une élévation des gamma-GT** comme c'est le cas pour le polymorphisme de la

*Superoxyde Dismutase 2 (SOD2) Val16Ala* responsable d'une élévation des gamma-GT chez les patients épileptiques sous acide valproïque (66). Cependant, et contrairement au fingolimod, l'acide valproïque est associé au développement d'une NAFLD lorsque administré sur le long terme, les mécanismes physiopathologiques impliqués ne sont donc probablement pas les mêmes entre ces 2 molécules.

- **Par ailleurs, le polymorphisme d'une autre enzyme hépatique antioxydante, la paraoxonase 1, a été associé à la pathogénèse de la sclérose en plaques (67). La défaillance de la paraoxonase 1 a également été identifiée comme un facteur de risque d'élévation des gamma-GT chez les patients hypertendus (68).** Un lien entre polymorphisme de la paraoxonase 1 et élévation des gamma-GT sous fingolimod pourrait également être suspecté.

**Ainsi des études de pharmacogénomiques pourraient identifier d'éventuels mécanismes génétiques comme un polymorphisme des enzymes anti-oxydantes ou des isoformes particuliers de la gamma-GT prédisposant à l'élévation des gamma-GT sous fingolimod.**

**Hypothèse auto-immune :** La présence d'une maladie auto-immune associée à la sclérose en plaques pourrait être un facteur de risque d'élévation des gamma-GT. **La question d'une atteinte auto-immune hépatique à minima** dans la sclérose en plaques peut se poser avec une activité auto-immune hépatique majorée chez les patients ayant des maladies auto-immunes multiples.

Un lien entre hépatites auto-immunes et sclérose en plaques a déjà été décrit dans la littérature avec une prévalence de l'hépatite auto-immune estimée à 0,17% chez les patients atteints de SEP contre 0,02% de la population générale (69,70).

Des cas d'hépatites auto-immunes chez des patients atteints de sclérose en plaques sous traitement immunomodulateur, notamment interféron, acétate de glatiramère, natalizumab et sous bolus de corticoïdes intraveineux ont été répertoriés. Le traitement pourrait constituer un trigger d'hépatite auto-immune ou démasquer une hépatite auto-immune sous-jacente à minima.

Aucun auto-anticorps hépatique n'a été retrouvé chez nos patients ayant effectué des explorations hépatiques plus poussées. L'absence d'auto-anticorps n'élimine pas une hépatite auto-immune, le diagnostic final reposant sur la biopsie hépatique.

### 3. Prise en charge et suivi du patient traité par fingolimod : recommandations complémentaires

#### Prévention primaire de l'élévation des gamma-GT :

La question de la prévention de l'élévation des gamma-GT sous fingolimod se pose.

Il pourrait s'agir, d'une part, de mieux dépister les facteurs de risque d'élévation des gamma-GT, en identifiant notamment des facteurs de risque génétiques. Et d'autre part, de proposer un suivi biologique hépatique précoce, intégrant les gamma-GT, à l'ensemble des patients sous fingolimod.

L'identification des patients à risque et le dépistage précoce de l'élévation des gamma-GT sous fingolimod pourrait permettre d'adapter la stratégie thérapeutique :

- Chez les patients à risque d'élévation des GGT, il pourrait être proposé :
  - o **Une réduction de posologie d'emblée du fingolimod (hors AMM)** afin d'éviter l'élévation ultérieure des gamma-GT.
  - o **Une limitation de la durée du traitement** : la question se pose notamment pour les patients présentant déjà une élévation des gamma-GT sur le bilan initial, chez lesquels la probabilité d'élévation des gamma-GT à 2 ans de traitement est de 75%.
  - o **Une autre alternative thérapeutique**, notamment pour cette même catégorie de patients.
- Chez l'ensemble des patients, la prévention de l'élévation des gamma-GT pourrait inclure :
  - o **La correction des facteurs de risque modifiables**, comme la prise en charge d'un surpoids ou d'une obésité chez les patients atteints de sclérose en plaques. Cette prise en charge, notamment avant introduction du fingolimod, pourrait diminuer le risque ultérieur d'élévation des gamma-GT et d'hépatotoxicité.
  - o **Une éventuelle limitation de la durée de traitement par fingolimod** : cette alternative pourrait être proposée à l'ensemble des patients si l'élévation des gamma-GT, même minime, s'accompagne effectivement de lésions hépatiques significatives à distance.

Prévention secondaire de l'élévation des gamma-GT : En cas d'élévation avérée des gamma-GT sous fingolimod, il existe plusieurs possibilités de prise en charge :

- **La poursuite du fingolimod avec la surveillance hépatique habituelle**, qui n'inclue d'ailleurs pas les gamma-GT **ou avec renforcement de la surveillance hépatique biologique**. Cette option est le plus souvent choisie chez les patients ayant de faibles élévations de gamma-GT.
- **La réduction de posologie du fingolimod à ½ dose**, prescription hors AMM qui engage la responsabilité du prescripteur avec un risque d'inefficacité thérapeutique (cf infra).
- **L'arrêt définitif du fingolimod et le relai par un autre traitement de fond moins hépatotoxique**, comme la copaxone.
- **L'interruption temporaire du fingolimod**, qui expose à un risque d'exacerbation sévère de la maladie (effet rebond). Cet effet indésirable peut survenir chez 10 à 30% des patients, il est maximal au cours des 12 premières semaines mais possible jusqu'à 24 semaines. (71,72)

**En cas d'augmentation des gamma-GT > LSN, la réduction de posologie du fingolimod à demi-dose est également une possibilité thérapeutique.** Cette option est à discuter au cas par cas avec le patient et le neurologue, en fonction de l'efficacité du fingolimod parmi les autres molécules thérapeutiques alternatives et des facteurs de risque d'hépatotoxicité du patient.

L'avantage de la réduction de posologie du fingolimod par rapport à la simple surveillance du bilan biologique hépatique est qu'elle permettrait de normaliser le bilan hépatique chez 50% des patients sous traitement, lorsqu'elle est proposée avant que les gamma-GT ne soient supérieures à 5N.

**Il semblerait ainsi intéressant de la proposer précocement, sans attendre une élévation sévère des gamma-GT, afin de permettre une normalisation du bilan hépatique sous traitement et d'éviter un éventuel arrêt de traitement ultérieur.**

En effet, la normalisation du bilan hépatique sous fingolimod lorsque les GGT sont > 5N semble peu probable et n'a pas été obtenue chez un seul de nos patients ayant des GGT > 5N.

En l'absence de données définitives sur l'existence de lésions hépatiques à distance du traitement par fingolimod, le principe de précaution pourrait faire privilégier cette prise en charge permettant, au moins chez une partie des patients, de normaliser le bilan hépatique.

**La question de l'efficacité du fingolimod lorsqu'il est administré 1 jour sur 2 par rapport à une administration quotidienne se pose.** Les données sur l'efficacité du fingolimod à demi-dose par rapport à une dose pleine sont contradictoires. Des études observationnelles rétrospectives ont déjà tenté d'évaluer l'efficacité du fingolimod à dose réduite. Cette réduction de dose avait été réalisée suite à la survenue d'effets indésirables, les principales causes de réduction de dose étaient la lymphopénie profonde puis la perturbation du bilan hépatique et les infections. 2 articles étaient plutôt en faveur d'une infériorité de la dose 1 jour/2 par rapport à la dose quotidienne (73,74) alors que 2 autres articles étaient plutôt en faveur d'une non-infériorité de la demi-dose avec une absence de différence significative entre les 2 fréquences d'administration, sous réserve d'un potentiel manque de puissance (75,76). En l'absence d'essai thérapeutique randomisé ayant prouvé la non infériorité du fingolimod à demi-dose par rapport à la dose quotidienne de 0,5mg, la réduction de dose expose à ce jour les



patients à une perte d'efficacité du fingolimod et à la progression du handicap de la sclérose en plaques.

## **Conclusion**

Notre étude alerte sur l'élévation des GGT sous fingolimod, qui est beaucoup plus fréquente que celle décrite précédemment (64% des patients) et concerne la majorité des patients à 2 ans de traitement. 18% des patients sous fingolimod ont une élévation sévère des GGT (> 5N) qui a des conséquences sur la prise en charge de la sclérose en plaques : risque de réduction à demi-dose du fingolimod (posologie à laquelle l'efficacité du traitement chez l'adulte n'est pas établie), interruption du traitement avec un risque d'effet rebond de la maladie et risque accru d'arrêt de traitement pour cause iatrogène. Il n'y a actuellement pas de certitude sur l'innocuité hépatique de l'élévation prolongée des GGT. Celle-ci semble prédire une élévation ultérieure des transaminases, définissant alors une hépatite médicamenteuse, avec un risque d'autant plus important que les GGT sont élevées. Ainsi l'élévation des GGT pourrait être le premier marqueur d'un risque d'hépatopathie ultérieure.

Il existe plusieurs options thérapeutiques après apparition d'une élévation des gamma-GT sous fingolimod : renforcement de la surveillance biologique hépatique, arrêt du fingolimod et relai par un autre traitement de fond moins hépatotoxique ou réduction à demi-dose du traitement. Cette dernière option permet la normalisation du bilan hépatique chez 50% des patients lorsqu'elle est réalisée précocement.

Dans l'attente de résultats d'études évaluant le retentissement hépatique sur le long terme, il semble judicieux de prévenir l'élévation des GGT à des taux sévères. La prise en charge des facteurs de risque d'élévation des gamma-GT pourrait constituer une première étape. Les facteurs de risque identifiés dans cette étude sont, outre le sexe masculin (non modifiable), la durée de traitement par fingolimod, le surpoids/obésité et l'existence d'une perturbation hépatique à l'initiation du traitement. La recherche d'autres facteurs de risque, notamment génétiques, permettrait d'aboutir à une prise en charge personnalisée des patients en fonction de leur niveau de risque hépatique.

## Bibliographie

1. Brochet B, de Sèze J, Lebrun-Fréney C, Zéphir H. Chapitre 1. Signes et symptômes de la sclérose en plaques. 1.5.3 SEP et genre. In: La sclérose en plaques - Clinique et thérapeutique. Elsevier Masson. 2017. (Monographies de neurologie).
2. Cambier J, Masson M, Masson C, Dehen † Henri. Sclérose en plaques. In: Cambier J, Masson M, Masson C, Dehen † Henri, éditeurs. Neurologie [Internet]. 13e édition. 2012. p. 268-86. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B978229471451100011X>
3. Zuber M, Defebvre L. Chapitre 14 - Item 102 - UE 4 Sclérose en plaques. In: Collège des Enseignants de Neurologie (CEN). 5e Edition. Elsevier; 2019. p. 206-16. (Les référentiels des collèges).
4. Defer G, Debouverie M. Chapitre 4 Anatomie pathologique de la sclérose en plaques et des maladies apparentées. In: La sclérose en plaques - Historique, épidémiologie et pathogénie. Elsevier Masson; 2019. p. 139-44. (Monographies de neurologie).
5. Les mécanismes biologiques de la Sclérose en Plaques (SEP) - ICM [Internet]. Institut du Cerveau. [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: <https://institutducerveau-icm.org/fr/sclerose-en-plaques/mecanismes/>
6. Brochet B, de Sèze J, Lebrun-Fréney C, Zéphir H. Chapitre 1. Signes et symptômes de la sclérose en plaques. 1.1 Introduction : les différentes formes évolutives de SEP 1.2 Formes rémittentes 1.3 Formes progressives. In: La sclérose en plaques - Clinique et thérapeutique. Elsevier masson. 2017. p. 3-32. (Monographies de neurologie).
7. Kerschen P. La sclérose en plaques : aperçu historique. Multiple sclerosis : historical aspects. Mise au point. Lett Neurol. févr 2010;Volume XIV(n°2).
8. Brassat D. Physiopathologie de la sclérose en plaques. Presse Médicale. mars 2010;39(3):341-8.
9. Hemmer B, Archelos JJ, Hartung H-P. New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. Nat Rev Neurosci. avr 2002;3(4):291-301.
10. Babbe H, Roers A, Waisman A, Lassmann H, Goebels N, Hohlfeld R, et al. Clonal Expansions of CD82 T Cells Dominate the T Cell Infiltrate in Active Multiple Sclerosis Lesions as Shown by Micromanipulation and Single Cell Polymerase Chain Reaction. 2000;12.
11. Defer G, Debouverie M. Chapitre 6. Mécanismes d'actions des biothérapies dans la SEP. In: La sclérose en plaques - Historique, épidémiologie et pathogénie. Elsevier Masson; 2019. p. 199-209. (Monographies de neurologie).
12. Le Page E, Edan G. Induction or escalation therapy for patients with multiple sclerosis? Rev Neurol (Paris). juin 2018;174(6):449-57.
13. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. The Lancet. avr 2018;391(10130):1622-36.
14. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cité 14 juill 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>
15. Mansilla MJ, Presas-Rodríguez S, Teniente-Serra A, González-Larreategui I, Quirant-Sánchez B, Fondelli F, et al. Paving the way towards an effective treatment for multiple sclerosis: advances in cell therapy. Cell Mol Immunol. juin 2021;18(6):1353-74.
16. Kappos L, Radue E-W, 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.
17. Calabresi PA, Radue E-W, 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.
18. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, 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.
19. Yang T, Tian X, Chen C-Y, Ma L-Y, Zhou S, Li M, et al. The efficacy and safety of fingolimod in patients with relapsing multiple sclerosis: A meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2020;86(4):637-45.
20. Lublin F, Miller DH, Freedman MS, Cree BAC, Wolinsky JS, Weiner H, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet. mars 2016;387(10023):1075-84.
21. 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.
22. Gauthier-Dassenoy S. Lettre aux professionnels de santé. Informations sécurité patients. Information transmise sous l'autorité de l'ANSM. Septembre 2019. Gilenya (fingolimod) - Nouvelle contre indication chez la femme enceinte et en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace. [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/15/dhpc-190902-gilenya.pdf>
23. Cohen JA, Chun J. Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. Ann Neurol. mai 2011;69(5):759-77.
24. Chardain A, Stankoff B. Mécanisme d'action et applications thérapeutiques du fingolimod. Mise au point. Lett Pharmacol [Internet]. sept 2012 [cité 16 mars 2021];26(3). Disponible sur: <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/18986.pdf>
25. Cohen et Chun - 2011 - Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse ef.pdf [Internet]. [cité 23 févr 2021]. Disponible sur: <https://api-istex-fr.ezproxy.normandie-univ.fr/ark:/67375/WNG-4HDN9Q1S-L/fulltext.pdf>
26. Dolladille C, Chrétien B, Peyro-Saint-Paul L, Alexandre J, Dejardin O, Fedrizzi S, et al. Association Between Disease-Modifying Therapies Prescribed to Persons with Multiple Sclerosis and Cancer: a WHO Pharmacovigilance Database Analysis. Neurotherapeutics [Internet]. 6 juill 2021 [cité 8 sept 2021]; Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s13311-021-01073-y>
27. gilenya-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation\_en.pdf [Internet]. [cité 15 juill 2021]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/gilenya-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/gilenya-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf)
28. gilenya-epar-product-information\_en.pdf [Internet]. [cité 15 juill 2021]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_en.pdf)
29. Gilenya® (fingolimod) – Mise à jour des recommandations afin de réduire le risque d'atteinte hépatique médicamenteuse. :2.
30. Peyro-Saint-Paul L, Fedrizzi S, Defer G. Drug safety in multiple sclerosis: From reporting to signal detection and benefit-risk management. Rev Neurol (Paris). mai 2021;177(5):582-8.
31. Stettner M, Gross CC, Mausberg AK, Pul R, Junker A, Baba HA, et al. A fatal case of daclizumab-induced liver failure in a patient with MS. Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation. mars 2019;6(2):e539.
32. Stork L, Brück W, von Gottberg P, Pulkowski U, Kirsten F, Glatzel M, et al. Severe meningo-/encephalitis after daclizumab therapy for multiple sclerosis. Mult Scler J. oct 2019;25(12):1618-32.

34. Rommer PS, Berger K, Ellenberger D, Fneish F, Simbrich A, Stahmann A, et al. Management of MS Patients Treated With Daclizumab – a Case Series of 267 Patients. *Front Neurol*. 8 sept 2020;11:996.
35. gilenya-epar-risk-management-plan-summary\_en.pdf [Internet]. [cité 15 juill 2021]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/gilenya-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/gilenya-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf)
36. gilenya-epar-medicine-overview\_en.pdf [Internet]. [cité 15 juill 2021]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/gilenya-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/gilenya-epar-medicine-overview_en.pdf)
37. Berger JR, Cree BA, Greenberg B, Hemmer B, Ward BJ, Dong VM, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after fingolimod treatment. *Neurology*. 15 mai 2018;90(20):e1815-21.
38. gilenya-dhpc-nov-2013-pdf.pdf [Internet]. [cité 15 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.hpra.ie/docs/default-source/Safety-Notices/gilenya-dhpc-nov-2013-pdf.pdf?sfvrsn=0>
39. Fragoso YD, Adoni T, Gomes S, Goncalves MVM, Parolin LF, Rosa G, et al. Severe Exacerbation of Multiple Sclerosis Following Withdrawal of Fingolimod. *Clin Drug Investig*. sept 2019;39(9):909-13.
40. fingolimod-accord-epar-public-assessment-report\_en.pdf [Internet]. [cité 15 juill 2021]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fingolimod-accord-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fingolimod-accord-epar-public-assessment-report_en.pdf)
41. Hépatopathies toxiques médicamenteuses et non médicamenteuses - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 27 déc 2020]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ezproxy.normandie-univ.fr/student/content/emc/51-s2.0-S1155197617801832#hl0001016>
42. Corticosteroids.pdf [Internet]. [cité 25 avr 2021]. Disponible sur: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548400/pdf/Bookshelf\\_NBK548400.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548400/pdf/Bookshelf_NBK548400.pdf)
43. Zoubek ME, Pinazo-Bandera J, Ortega-Alonso A, Hernández N, Crespo J, Contreras F, et al. Liver injury after methylprednisolone pulses: A disputable cause of hepatotoxicity. A case series and literature review. *United Eur Gastroenterol J*. juill 2019;7(6):825-37.
44. 421fc6ee-7fb4-4e5f-aaac-6620f2a9dc7b.pdf [Internet]. [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: <https://ged.univ-rennes1.fr/nuxeo/site/esupversions/421fc6ee-7fb4-4e5f-aaac-6620f2a9dc7b?inline>
45. Mécanismes de l'hépatotoxicité médicamenteuse - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 27 déc 2020]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ezproxy.normandie-univ.fr/student/content/emc/51-s2.0-S1155197617801820>
46. Chalasani N, Björnsson E. Risk Factors for Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Gastroenterology*. juin 2010;138(7):2246-59.
47. Fromenty B. Drug-induced liver injury in obesity. *J Hepatol*. avr 2013;58(4):824-6.
48. Payen J, Le Cosquer G. Conduite à tenir devant une élévation de la gamma-glutamyl transférase.
49. Dillon JF, Miller MH. Gamma glutamyl transférase 'To be or not to be' a liver function test? *Ann Clin Biochem Int J Lab Med*. nov 2016;53(6):629-31.
50. Antonazzo, I. C., Poluzzi, E., Forcesi, E., Riise, T., Bjornevik, K., Baldin, E., Muratori, L., De Ponti, F., & Raschi, E. (2019). Liver injury with drugs used for multiple sclerosis: A contemporary analysis of the FDA Adverse Event Reporting System. *Multiple Sclerosis Journal*, 25(12), 1633–1640. <https://doi.org/10.1177/1352458518799598>.
51. Munoz MA, Kulick CG, Kortepeter CM, et al. Liver injury associated with dimethyl fumarate in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2017; 23: 1947–1949.
52. Antezana A, Sigal S, Herbert J, et al. Natalizumab- induced hepatic injury: A case report and review of literature. *Mult Scler Relat Disord* 2015; 4: 495–498.
53. Almeida J, Sola-Valls N, Pose E, et al. Liver injury and glatiramer acetate, an uncommon association: Case report and literature review. *Ther Adv Neurol Disord* 2017; 10: 367–372.
54. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, 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.
55. Cohen JA, Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, 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.
56. Kappos L, Cohen J, Collins W, de Vera A, Zhang-Auberson L, Ritter S, et al. Fingolimod in relapsing multiple sclerosis: An integrated analysis of safety findings. *Mult Scler Relat Disord*. juill 2014;3(4):494-504.
57. McLernon DJ, Donnan PT, Sullivan FM, Roderick P, Rosenberg WM, Ryder SD, et al. Prediction of liver disease in patients whose liver function tests have been checked in primary care: model development and validation using population-based observational cohorts. *BMJ Open*. 2 juin 2014;4(6):e004837-e004837.
58. Dallongeville J. Epidémiologie du syndrome métabolique en France. nov 2004;(n°379).
59. ODOXA. Ligue contre l'Obésité, SciencePo chaire santé, ObEpi-Roche. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité pour la Ligue contre l'Obésité [Internet]. Disponible sur: [www.odoxa.fr/sondage/enquete-epidemiologique-nationale-sur-le-surpoids-et-lobesite/](http://www.odoxa.fr/sondage/enquete-epidemiologique-nationale-sur-le-surpoids-et-lobesite/)
60. Debouverie M, Vukusic S, Ritleng C, Confavreux C. Change of demographic data over time in Multiple Sclerosis. The Lyon multiple sclerosis cohort experience: Part I: sex ratio. *Mult Scler* 2008;14(Suppl. 1):P116.
61. Defer G, Debouverie M. Chapitre 3. Histoire naturelle de la sclérose en plaques. 3.3 Mortalités et comorbidités dans la sclérose en plaques. In: *La sclérose en plaques - Historique, épidémiologie et pathogénie*. 2019. p. 118-9. (Monographies de neurologie).
62. Rohrbach TD, Asgharpour A, Maczys MA, Montefusco D, Cowart LA, Bedossa P, et al. FTY720/fingolimod decreases hepatic steatosis and expression of fatty acid synthase in diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in mice. *J Lipid Res*. juill 2019;60(7):1311-22.
63. Kurek K, Piotrowska DM, Wiesiolek-Kurek P, Łukaszuk B, Chabowski A, Górski J, Zendzian-Piotrowska M. Inhibition of ceramide de novo synthesis reduces liver lipid accumulation in rats with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2014 Aug;34(7):1074-83. doi: 10.1111/liv.12331. Epub 2013 Oct 16. PMID: 24106929.
64. Kasumov T, Li L, Li M, Gulshan K, Kirwan JP, Liu X, Previs S, Willard B, Smith JD, McCullough A. Ceramide as a mediator of non-alcoholic Fatty liver disease and associated atherosclerosis. *PLoS One*. 2015 May 20;10(5):e0126910. doi: 10.1371/journal.pone.0126910. PMID: 25993337; PMCID: PMC4439060.
65. Tutor-Crespo M, Hermida J, Tutor C. Isoforms of serum gamma-glutamyltransferase in epileptic patients treated with enzyme inducing anticonvulsant drugs. 15 nov 2004;
66. Ogusu N, Saruwatari J, Nakashima H, Noai M, Nishimura M, Deguchi M, Oniki K, Yasui-Furukori N, Kaneko S, Ishitsu T, Nakagaswa K. Impact of the superoxide dismutase 2 Val16Ala polymorphism on the relationship between valproic acid exposure and elevation of  $\gamma$ -glutamyltransferase in patients with epilepsy: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. *PLoS One*. 2014 Nov 5;9(11):e111066. doi: 10.1371/journal.pone.0111066. PMID: 25372290; PMCID: PMC4220988.
67. Salari N, Rasoolpoor S, Hosseinian-Far A, Razazian N, Mansouri K, Mohammadi M, Vaisi-Raygani A, Jalali R, Shabani S. Association between serum paraoxonase 1 activity and its polymorphisms with multiple sclerosis: a systematic review. *Neurol Sci*. 2021 Feb;42(2):491-500. doi: 10.1007/s10072-020-04842-3. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33095366.

68. Gözükar MY, Börekçi A, Gür M, Aksoy N, Şeker T, Kaypaklı O, Uçar H, Türkoğlu C, Koç M, Makca İ, Akyol S, Selek Ş, Çaylı M. Gamma Glutamyl Transferase Activity is Associated With Both Paraoxonase Activity and Aortic Stiffness in Hypertensive Patients. *J Clin Lab Anal.* 2015 Sep;29(5):390-6. doi: 10.1002/jcla.21785. Epub 2014 Aug 17. PMID: 25131701; PMCID: PMC6806999.

69. De Seze J, Canva-Delcambre V, Fajardy I, Delalande S, Stojkovic T, Godet E, Vermersch P. Autoimmune hepatitis and multiple sclerosis: a coincidental association? *Mult Scler.* 2005 Dec;11(6):691-3. doi: 10.1191/1352458505ms1239oa. PMID: 16320729.

70. Cação G, Santos E, Martins Silva A. Concurrent autoimmune hepatitis in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018 Mar;24(3):350-353. doi: 10.1177/1352458517692885. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28273779.

71. Frau J, Sormani MP, Signori A, Realmuto S, Baroncini D, Annovazzi P, Signoriello E, Maniscalco GT, La Gioia S, Cordioli C, Frigeni B, Rasia S, Fenu G, Grasso R, Sartori A, Lanzillo R, Stromillo ML, Rossi S, Forci B, Cocco E; i-MuST study group. Clinical activity after fingolimod cessation: disease reactivation or rebound? *Eur J Neurol.* 2018 Oct;25(10):1270-1275. doi: 10.1111/ene.13694. Epub 2018 Jul 10. PMID: 29851435.

72. Pantazou V, Pot C, Pasquier RD, Goff GL, Théaudin M. Recurrence of disease activity after fingolimod discontinuation in older patients previously stable on treatment. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;51:102918.

73. Yamout BI, Zeineddine MM, Sawaya RA, Khoury SJ. Safety and efficacy of reduced fingolimod dosage treatment. *J Neuroimmunol.* 2015;285:13-5.

74. Zecca C, Merlini A, Disanto G, Rodegher M, Panicari L, Romeo MAL, Candrian U, Messina MJ, Pravata E, Muiola L, Stefanin C, Ghezzi A, Perrone P, Patti F, Comi G, Gobbi C, Martinelli V. Half-dose fingolimod for treating relapsing-remitting multiple sclerosis: Observational study. *Mult Scler.* 2018 Feb;24(2):167-174. doi: 10.1177/1352458517694089. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28273776.

75. Longbrake EE, Kantor D, Pawate S, Bradshaw MJ, von Geldern G, Chahin S, Cross AH, Parks BJ, Rice M, Khoury SJ, Yamout B, Zeineddine M, Russell-Giller S, Caminero-Rodriguez A, Edwards K, Lathi E, VanderKodde D, Meador W, Berkovich R, Ge L, Bacon TE, Kister I. Effectiveness of alternative dose fingolimod for multiple sclerosis. *Neurol Clin Pract.* 2018 Apr;8(2):102-107. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000434. PMID: 29708225; PMCID: PMC5914753.

76. Ramos-Lopes J, Batista S, Barradas P, Campelo I, Correia I, Nunes C, Macário C, Sousa L. Clinical effectiveness of reduced fingolimod dose in relapsing remitting multiple sclerosis-a Portuguese cohort. *Neurol Sci.* 2021 Mar;42(3):1039-1043. doi: 10.1007/s10072-020-04629-6. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32719903.

77. Hauser SL, Bhan AK, Gilles F, Kemp M, Kerr C, Weiner HL. Immunohistochemical analysis of the cellular infiltrate in multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol.* juin 1986;19(6):578-87.

78. Daubeuf S. Régulation de la gamma-glutamyltransférase humaine et effet de sa surexpression sur la cytotoxicité des anticancéreux dérivés du platine. :234.

**Annexes**

**1. Rappels sur le système immunitaire adaptatif**

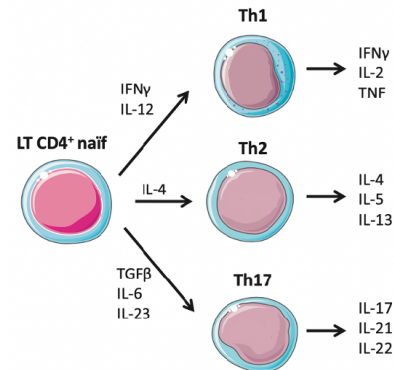
**Tableau 8 : Les différents types de lymphocytes :** Il existe plusieurs types de lymphocytes dont les 2 principaux sont les lymphocytes B et T.

	Type d'immunité	Action
<b>Lymphocytes B (LB)</b>	<b>Humorale</b>	Production d'anticorps détruisant un antigène cible après différenciation en plasmocyte
<b>Lymphocytes T (LT)</b>	<b>Cellulaire</b>	Élimination des cellules contaminées par un agent pathogène.
	<b>CD4+ (helper/auxiliaire)</b>	Modulent l'expression des autres cellules immunitaires
	<b>CD8+ (effecteur/cytotoxique)</b>	Détruisent les cellules infectées

Les **lymphocytes T (LT)** sont les principales cellules incriminées dans la phase inflammatoire initiale de la sclérose en plaques (SEP) et sont la cible privilégiée du fingolimod, un des traitements de fond de la SEP (77). Cependant les **lymphocytes B (LB)** interviennent également comme en témoigne la présence de bandes oligoclonales dans le liquide céphalo-rachidien des patients atteints de SEP (9).

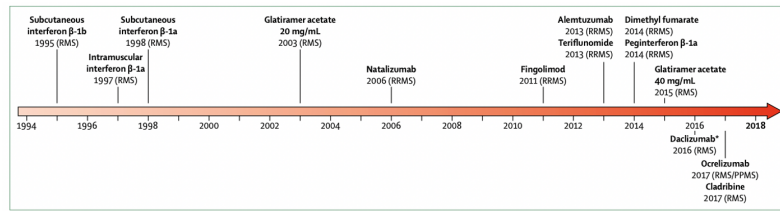
Les **LT CD4+** ont une importance capitale dans la pathogénèse de la sclérose en plaques (9) : après activation, ils se différencient en sous-types activant soit les *voies anti-inflammatoires* comme la voie TH2 (protectrice contre la sclérose en plaques) ou des *voies pro-inflammatoires* comme la voie TH1 ou la voie TH17 (qui favorisent la sclérose en plaques). (Figure 1)

Il existe de façon physiologique des **lymphocytes autoréactifs** ciblant les antigènes du soi. Ces lymphocytes sont maintenus physiologiquement à l'état de **quiescence** par des voies anti-inflammatoires et par l'intervention d'un sous-groupe de LT CD4+ appelé les *LT régulateurs* ou *suppresseurs* (LT reg). Les LT reg inhibent la prolifération des lymphocytes autoréactifs, jouant ainsi un rôle fondamental dans l'homéostasie immunitaire. Dans la sclérose en plaques, ces lymphocytes T autoréactifs ne sont pas détruits, mais sont au contraire amenés à proliférer, induisant une **rupture de tolérance immunitaire** vis-à-vis des antigènes du soi.



**Figure 17 : Différenciation des LT CD4+ naïfs en LT helper :** Selon M. Salou (Revue de la médecine interne 2013) (3) Les LT CD4+ naïfs se différencient en diverses sous-populations sous de l'action de cytokines spécifiques à chacune des voies. Les LT TH1 et TH17 sont les acteurs les plus décrits dans la SEP. Une fois différenciés, les LT sécrètent des cytokines propres à chaque sous-population.

2. **Figure 18 : Frise historique des traitements de la SEP** (selon J.Thompson (14))



**Abréviations :**  
 (R)RMS = sclérose en plaques rémittente (récurrente)  
 PPMS : sclérose en plaques primaire progressive  
 \* Retrait du Daclizumab en mars 2018 en raison d'encéphalite auto-immune et de méningoencéphalite

3. **Régulation de l'expression des gamma-GT :**

L'activité de la GGT est induite par :

- **La chute du glutathion**
- **Le stress oxydant**, responsable d'une chute du GSH intracellulaire. L'élévation des taux de GGT permettrait de reconstituer le stock de glutathion intracellulaire (Kugelman *et al*, 1994)
- **La présence d'ERO**, l'induction de la GGT vise à augmenter le glutathion (rôle anti-oxydant).
- **La consommation d'alcool**
- **Certains facteurs de croissance, comme l'interleukine 1**
- **L'acide trans-rétinoïque**, qui provoque une multiplication par 4 à 6 de l'activité GGT au niveau de certaines cellules hématopoïétiques humaines en induisant leur différenciation en neutrophiles et en macrophages. Ces données suggèrent que l'activité de la GGT soit liée aux mécanismes de différenciation cellulaire.
- **La carcinogénèse** : dans les hépatocarcinomes, les adénocarcinomes pulmonaires, les gliomes cérébraux, les taux d'expression de la GGT augmentent, cette propriété pourrait avantager les cellules tumorales en facilitant approvisionnement en cystéine, ce qui pourrait protéger les cellules tumorales des carcinogènes et favoriser sa prolifération.

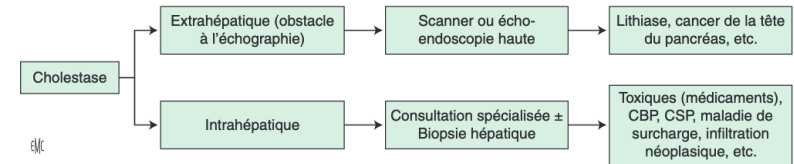
A l'inverse, l'activité de la GGT est diminuée par :

- **L'induction du CYP P450 1A1** qui augmente la consommation du glucose extracellulaire et inhibe l'expression de la GGT. Il semble donc qu'il existe un lien entre le métabolisme du glucose et la régulation de la GGT. Certains traitements sont inhibiteurs du CYP 1A1 et peuvent augmenter l'expression des GGT (78) et Carrière *et al* (1998)
- **La méthylation de son gène**

4. **Conduite à tenir en cas d'élévation des gamma-GT :**

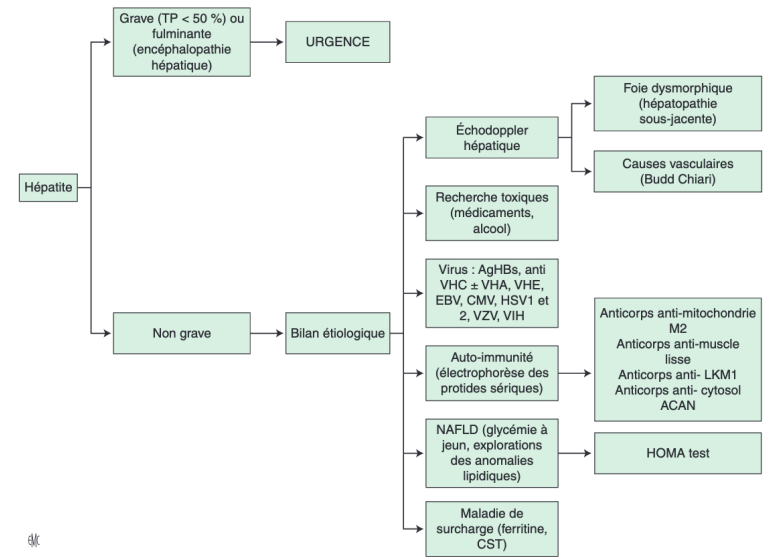
(selon JL Payen et G Le Cosquer (70))

1. **Figure 19 : CAT devant une augmentation des gamma-GT associée à une cholestase**



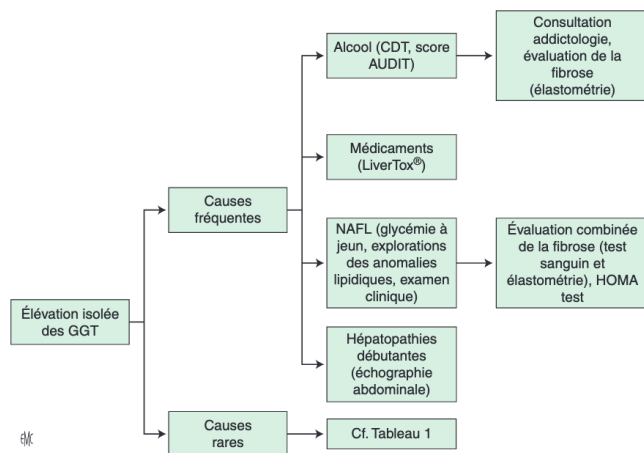
**Légende :** CBP : cholangite biliaire primitive, CSP (cholangite sclérosante primitive)

2. **Figure 20 : CAT devant une augmentation des gamma-GT associée à une hépatite**



**Légende :** TP : taux de prothrombine ; VHC, VHA, VHE : virus des hépatites C, A et E ; EBV : Epstein-Barr virus ; CMV : cytomegalovirus ; HSV : herpès simplex virus ; VZV : virus varicelle zona ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; NAFLD : *non-alcoholic fatty liver disease* ; CST : coefficient de saturation de la transferrine ; LKM1 : *liver kidney microsomes* ; HOMA : *homeostasis model assessment of insulin resistance* ; AgHBs : antigène du virus de l'hépatite B ; ACAN : anticorps anti-nucléaires

### 3. Figure 21 : CAT devant une élévation isolée des gamma-GT



Légende : CDT = carbohydrate deficient transferrin ; AUDIT : Alcohol Use Disorders Identification Test ; NAFL : non-alcoholic fatty liver

### 5. La pharmacovigilance (PV) :

**Définition OMS (1972) :** science et activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables et de tout autre problème lié à l'utilisation d'un médicament.

Elle repose sur la notification spontanée des effets indésirables médicamenteux (EIM) par les professionnels de santé ou par les patients eux-mêmes. Elle a pour but la détection de signaux d'alerte et la réévaluation du rapport bénéfice/risque en fonction des nouvelles données recueillies. La PV peut aboutir à une modification du plan de gestion des risques (RMP) voir à un retrait du médicament du marché si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable (étude de defers).

**PSUR (définition EMA) :** Rapports périodiques de sécurité actualisé (en anglais Periodic Safety Update Report) : document de pharmacovigilance mettant à jour les données de sécurité pour réévaluer le rapport bénéfice/risque d'un produit pharmaceutique.

### 6. Classification CTCAE (selon la Fédération Francophone de cancérologie digestive)

La terminologie CTCAE est utilisée pour la déclaration des événements indésirables médicamenteux y compris la modification des résultats biologiques. Cette classification est organisée par classe d'organe. Une échelle de sévérité en 5 grades (1 à 5) est décrite pour chaque effet indésirable (ou terme du CTCAE) :

- Grade 1 : *Léger* : asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement, ne nécessitant pas de traitement.
- Grade 2 : *Modéré* ; nécessite un traitement minimal, local ou non invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.
- Grade 3 : *Sévère* ou *médicalement significatif* mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.
- Grade 4 : *Mise en jeu du pronostic vital*, nécessitant une prise en charge en urgence
- Grade 5 : « Décès lié à l'effet indésirable » (non disponible pour tous les EI car parfois inapproprié)

**Tableau 9 : Classification de l'élévation des enzymes hépatiques selon les critères CTCAE :**

Terme CTCAE selon la version 4	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
GGT augmentée	> LSN – 2,5 x LSN	> 2,5 – 5 x LSN	> 5,0 – 20 x LSN	> 20 x LSN	-
ALAT ou ASAT	> LSN – 3,0 x LSN	> 3 – 5 x LSN	> 5,0 – 20 x LSN	> 20 x LSN	-
PAL	> LSN – 2,5 x LSN	> 2,5 – 5 x LSN	> 5,0 – 20 x LSN	> 20 x LSN	-

### 7. La paraoxonase plasmatique humaine (PON1)

La paraoxonase plasmatique humaine (PON1) est une enzyme hydrolytique transportée par les lipoprotéines de densité élevée (HDL). Elle prévient l'oxydation des LDL et s'oppose ainsi au développement de l'athérome. Une diminution de l'activité de la PON1 et le polymorphisme de la PON1 sont associés au développement de plusieurs maladies neurovasculaires et neurodégénératives y compris la sclérose en plaques (48), par augmentation du stress oxydatif et de la peroxydation lipidique.

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer  
en référence à la délibération  
du Conseil d'Université  
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président  
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2021

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : LAJOYE Anne-Laure

**TITRE DE LA THESE : Élévation de la gamma glutamyl-transferase chez les patients sous fingolimod pour une sclérose en plaques rémittente-récurrente**

**RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :**

Comme l'ensemble des traitements de la sclérose en plaques, le fingolimod est susceptible d'induire des lésions hépatiques médicamenteuses. Il a fait l'objet en 2020 d'une mise à jour des recommandations de surveillance des transaminases mais aucune surveillance spécifique n'existe concernant l'élévation isolée des gamma-GT. Notre étude visait à décrire la prévalence de l'élévation des GGT sous fingolimod des patients suivis au CHU de Caen pour une SEP rémittente-récurrente et à identifier d'éventuels facteurs de risque d'élévation. Les objectifs secondaires étaient d'identifier les répercussions sur la prise en charge des patients et de déterminer si cette élévation pouvait constituer un facteur prédictif d'altération des fonctions hépatiques. 64% des patients sous fingolimod ont présenté une élévation des GGT et 18% des patients sous fingolimod ont présenté une élévation sévère (> 5N). Les facteurs de risque d'élévation des GGT étaient la durée de traitement, le sexe masculin et le surpoids/obésité. La présence d'une perturbation du bilan hépatique initial était un facteur de risque d'augmentation des gamma-GT > 5N. La réduction à demi-dose du fingolimod lorsque les GGT étaient < 5N normalisait le bilan hépatique chez 50% des patients, elle ne permettait pas la normalisation des valeurs une fois les gamma-GT > 5N. Les explorations hépatiques étaient rassurantes sur l'existence de lésions hépatiques définitives mais l'augmentation des GGT semblait prédire l'élévation ultérieure des transaminases. Ces résultats questionnent la prévention primaire et secondaire de l'élévation des GGT sous fingolimod.

**MOTS CLES :**

- Fingolimod
- Sclérose en plaques
- Gamma glutamyl-transferase
- Effets indésirables
- Toxicité hépatique
- Réduction de dose

**TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS: Elevation of gamma glutamyl-transferase in patients receiving fingolimod as disease modifying drug for relapsing-remitting multiple sclerosis**

**RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :**

Like all treatments for multiple sclerosis, fingolimod can cause drug-induced liver damage. The guidelines for transaminases monitoring were updated in 2020, but no specific monitoring exists for isolated elevation of gamma-GT. Our study aimed to describe the prevalence of elevation of GGT under fingolimod in patients followed at the Caen University Hospital for relapsing-remitting MS and to identify possible risk factors for elevation. The secondary objectives were to identify the repercussions on the management of the patients and to determine if this increase could constitute a predictive factor of impaired hepatic function. 64% of patients on fingolimod had an elevation in GGT and 18% of patients on fingolimod had a severe elevation (> 5N). Risk factors for elevation of GGT were length of treatment, male gender, and overweight / obesity. The presence of a disturbed initial liver function test was a risk factor for increased gamma-GT > 5N. Half-dose reduction of fingolimod when GGTs were <5N normalized liver function tests in 50% of patients, it did not allow normalization of values once gamma-GT > 5N. Liver tests were reassuring as to the question of definitive liver damage, but the increase in GGT seems to predict the subsequent elevation of transaminases. These results raise questions about the primary and secondary prevention of GGT elevation on fingolimod.

**KEY WORDS :**

- Fingolimod
- Multiple sclerosis
- Gamma glutamyl-transferase
- Side effects
- Hepatic toxicity
- Dose reduction