



HAL
open science

Facteurs prédictifs d'échec précoce des thérapeutiques d'efficacité modérée chez les patients atteints de sclérose en plaques rémittente-récurrente : Étude rétrospective monocentrique au CHU de Rouen

Laurine Wucher

► To cite this version:

Laurine Wucher. Facteurs prédictifs d'échec précoce des thérapeutiques d'efficacité modérée chez les patients atteints de sclérose en plaques rémittente-récurrente : Étude rétrospective monocentrique au CHU de Rouen. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04743519

HAL Id: dumas-04743519

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04743519v1>

Submitted on 18 Oct 2024

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.

UFR DE SANTE MEDECINE ROUEN

Année 2024

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'État)

Par

Laurine WUCHER

Née le 8 août 1996 à Condé-sur-l'Escaut

Présentée et soutenue publiquement le 25 septembre 2024

**Facteurs prédictifs d'échec précoce des thérapeutiques
d'efficacité modérée chez les patients atteints de sclérose
en plaques rémittente-récurrente
Étude rétrospective monocentrique au CHU de Rouen**

Président du jury :

Professeur David MALTETE

Directeur de thèse :

Docteur Maxime GUILLAUME

Membres du jury :

Professeur Emmanuel GERARDIN

Docteur Bertrand BOURRE

Docteur Linda ZOURDANI

ANNEE UNIVERSITAIRE 2023 - 2024

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Digestive
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Thomas CLAVIER	HCN	Anesthésie-Réanimation
Mr Florian CLATOT	CB	Cancérologie – Radiothérapie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition

Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Sophie DENEUVE	HCN	ORL
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET (<i>disponibilité</i>)	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Franck DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophthalmologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Florian GUISIER	HCN	Pneumologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Vivien HEBERT	HCN	Dermatologie
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile

Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE (<i>disponibilité</i>)	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mr Mourad OULD SLIMANE	HCN	Chirurgie Orthopédique
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Frédéric ROCA	HCN	Médecine Gériatrique
Mr Horace ROMAN (<i>détachement</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Sébastien THUREAU	CB	Radiothérapie
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive

Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HCN	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mr Kévin ALEXANDRE	HCN	Maladies Infectieuses et Tropicales
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mr Damien COSTA	HCN	Parasitologie
Mme Ivana DABAJ	HCN	Pédiatrie
Mme Charlotte DESPREZ	HCN	Physiologie
Mr Pierre DECAZES	CB	Médecine Nucléaire
Mr Maxime FONTANILLES	GHH	Oncologie Médicale
M. Vianney GILARD (<i>disponibilité</i>)	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Médecine Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Maud ROTHARMEL	HCN	Psychiatrie Adultes
Mme Mélanie ROUSSEL	HCN	Médecine d'Urgences
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire

Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Noémie MARIE	UFR	Communication
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais
Mme Cécile POTTIER-LE GUELLEC	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Mme Margueritta AL ZALLOUHA	Toxicologie
Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Paul BILLOIR (MCU-PH)	Hématologie Biologique
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique

Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO) (MCU-PH)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mr Romain COPPEE	Bio-Informatique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Sandrine DAHOT (MCU-PH)	Bactériologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Thomas DUFLOT (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mr Henri GONDÉ (MCU-PH)	Pharmacie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mr Chervin HASSEL	Virologie
Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Biologie Cellulaire
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mr Valentin PLATEL	Pharmacologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBÉ	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie officinale
M. Charles CALTOT	DEUST Pharmacie
Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Christine HAIMET-LEROY	DEUST Pharmacie
Mme Lucile LOUIN	DEUST Officine
Mme Stéphanie LAMOUREUX	DEUST Pharmacie
M. Damien SALAUZE	Pharmacie industrielle

PAU-PH

M. Pierre BOHN	Radiopharmacie
-----------------------	----------------

M. Mikaël **DAOUPHARS** Pharmacie

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN** Anglais

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

M. Eric **BARAT** Pharmacie

Mme Marine **CAVELIER** Pharmacie

M. Guillaume **FEUGRAY** Biochimie Générale

M. Romain **LEGUILLON** Pharmacie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT** Chimie Générale et minérale

Mr Thierry **BESSON** Chimie thérapeutique

Mr Abdeslam **CHAGRAOUI** Physiologie

Mme Elisabeth **CHOSSON** Botanique

Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB** Législation et économie de la santé

Mme Isabelle **DUBUS** Biochimie

Mr Abdelhakim **EL OMRI** Pharmacognosie

Mr François **ESTOUR** Chimie organique

Mr Loïc **FAVENNEC** Parasitologie

Mme Christelle **MONTEIL** Toxicologie

Mme Martine **PESTEL-CARON** Microbiologie

Mr Mohamed **SKIBA** Pharmacie galénique

Mr Rémi **VARIN** Pharmacie clinique

M. Jean-Marie **VAUGEOIS** Pharmacologie

Mr Philippe **VERITE** Chimie analytique

III – ODONTOLOGIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Rénata **KOZYRAKI**

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Anne-Charlotte **BAS**

MAST

Mme Isabelle **FONTANILLES**

Mr Romain **JACQ**

Mr Benjamin **SOMMAIRE**

IV – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (PU-MG)

UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET**

UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD**

UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**

UFR Médecine Générale

Mme Lucille **PELLERIN**

UFR Médecine Générale

Mme Yveline **SEVRIN**

UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Blandine **BILLET**

UFR Médecine Générale

Mr Julien **BOUDIER**

UFR Médecine Générale

Mme Laëtitia **BOURDON**

UFR Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN**

UFR Médecine Générale

Mme Ségolène **GUILLEMETTE**

UFR Médecine Générale

Mr Frédéric **RENOU**

UFR Médecine Générale

Mme Charlotte **SIEFRIDT**

UFR Médecine Générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Sahil ADRIOUCH (med) 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Jonathan BRETON (med)	Nutrition
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Loïc MARTIN	Sciences Rééducation et Réadaptation
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie PEZZINO	Orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

PAU

Mme Léopoldine DEHEINZELIN	Orthophonie
Mme Séverine ROBERT	Orthophonie

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Ro

REMERCIEMENTS

A mon directeur de Thèse, le **Docteur Maxime Guillaume**, merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger ma thèse, et de m'avoir proposé ce beau sujet. Je te remercie sincèrement pour ton aide, ta disponibilité et tes précieux conseils.

A mon Président de jury, Monsieur le **Professeur David Maltête**, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ma thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité et vos enseignements.

Au **Professeur Emmanuel Gérardin**, merci d'avoir accepté de juger mon travail. Je vous remercie pour toutes les connaissances que vous nous avez transmises durant ce semestre en neuroradiologie. Ce stage aura été très enrichissant dans ma formation de neurologue.

Au **Docteur Bertrand Bourre**, merci d'avoir accepté de juger mon travail. Je te remercie pour ta disponibilité et ta gentillesse.

Au **Docteur Linda Zourdani**, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je te remercie pour l'aide et pour la bonne humeur que tu nous apportes au quotidien en UNP.

A **Margot Vannier**, un grand merci pour ton aide dans la réalisation des statistiques de cette étude.

Au **Dr Hurtevent** et au **Dr Meynieu**, merci de m'avoir partagé votre passion pour la neurologie. Merci pour ce super stage à vos côtés en tant qu'externe, et pour tout ce que vous m'avez enseigné.

A toute l'équipe de neurologie d'Elbeuf, **Laurent, Fabien, Grégory, Gérald**, merci pour ces deux semestres à vos côtés, où j'ai beaucoup appris. Au plaisir de partager d'autres moments aux côtés de la team « d'Elbeuf paradise ».

A toute l'équipe de neurologie vasculaire, **Evelyne, Ozlem, Lou, Aude, Maxime**, merci pour la rigueur et les connaissances que vous m'avez transmises durant mes premiers pas d'interne.

A toute l'équipe de neurologie polyvalente, **Benjamin, Linda, Guillaume, Bertrand, Patrick**, merci pour toutes les connaissances que vous m'avez apportées. Je vous remercie également pour ces fous rires en UNP qui ont égayé nos journées.

A toute l'équipe du Havre, **Omar, Adèle DL, Adèle H, Laura, Anaïs, Alexandre, Japhary, Antoine, Coline, Dr Cochin et Dr Vaschalde**, merci beaucoup pour ce stage enrichissant à vos côtés.

A toute l'équipe de neuroradiologie, **Dr Gérardin, Céline, Sophie, Capucine, Julien, Pierre**, merci pour ce super stage à vos côtés.

A tous les autres chefs de neurologie que j'ai pu côtoyer durant les gardes au CHU, **David, Lucie, Aline, Alexandre, Nicolas, Flora, Floriane**. Merci pour votre présence et votre soutien durant les gardes quelquefois difficiles.

A toutes les **infirmières** des différents services d'Elbeuf, du Havre et du CHU de Rouen. Merci pour votre gentillesse, votre soutien et pour tous ces moments partagés.

A mes amis internes

Audrey, mon binôme. Tu es devenue une véritable amie. Je ne te remercierai jamais assez pour tout le soutien que tu m'as apporté durant l'ensemble de mon internat. Hâte de te voir évoluer dans ta vie professionnelle et personnelle. Tu es brillante et tu seras une excellente chef de clinique, je n'en doute pas.

Valentine, ma petite Valou. Voilà maintenant 10 ans d'amitié. De nos années d'externat à Lille, à notre nouvelle vie rouennaise. Merci d'avoir illuminé mes journées durant nos stages ensemble au Havre et en UNP.

Florian, à toutes nos soirées et à nos goûts musicaux parfois douteux. Tu es devenu un véritable ami. J'ai hâte de te voir briller dans ta vie professionnelle. Je te souhaite le meilleur.

Léa et Philippe, merci pour cet agréable semestre à Elbeuf. On se rappellera de ces dégustations improvisées et de ces soirées mémorables.

Anne Charlotte, à notre semestre au Havre. Merci pour ta grande folie et ta joie de vivre.

Philippine, à notre semestre au Havre où la découverte du fauteuil massant a illuminé nos journées.

Kenza, ou devrais-je dire mon acolyte de concert. Merci pour ces bons souvenirs ensemble.

Victor alias VGMT, merci d'être cet ami toujours à l'écoute.

A mes co-internes de neuroradiologie : **Léa, Mirella, Bastien, Mehdi, Rares, Max**, merci pour ce super stage à vos côtés. J'espère que l'on continuera à maintenir ces petites soirées ensemble.

Sans oublier :

Antoine, alias inspecteur Gadget, **Lucie**, Capitaine **Daphnouille**, notre neuro-philosophe **Victor W**, **Camille H**, **Agathe**, **Mathieu** et tes « Diguetteries » que l'on adore tant, **Simonne**, Papi **Basille** et ce super stage ensemble en UNV, notre future neuro-oncologue **Camille D**, notre future neuro-pédiatre **Zélie**, **Zaur** et ton énergie à revendre, **Kim-Claire** mon acolyte de salsa, **Auréli**e, **Lara**, **Alexandre**, **Justine**, **Anne** et **Alexandra**.

Merci pour ces bons moments partagés ensemble.

A mes amis proches

Isaline et Émeraude, mes meilleures amies. Merci de m'avoir soutenue durant ces années de Médecine. Malgré la distance qui nous sépare et nos emplois du temps chargés, nous avons toujours réussi à maintenir le lien et je vous en remercie. Je suis fière des femmes que vous êtes devenues. J'ai hâte des prochaines aventures à vos côtés.

Laura, ma colocataire et binôme durant tout mon externat, tu es bien plus qu'une amie mais tu le sais déjà. Merci pour tout le soutien que tu as pu m'apporter durant ces années d'étude à Lille. Hâte que les « Lau-Lau » continuent leurs aventures à travers le monde. Je te souhaite le meilleur dans ta vie future. Je t'aime.

Marie, ma douceur des îles. Merci pour tous ces fous rires, pour ta bonne humeur communicative et pour ton soutien dans mon cursus depuis le début. Je suis si fière de toi et de la famille que tu crées.

Carla, une belle amitié depuis le collège. Je sais que je pourrai toujours compter sur toi, et je t'en remercie. De nos conversations de plusieurs heures au téléphone quand nous avions 11 ans, à nos vacances dans le sud mémorables. J'ai hâte de partager d'autres moments à tes côtés.

Leila et Tracy, mes binômes de « soleil- vague ». Une complicité qui s'est vite créée. Merci pour tous ces moments partagés.

Élise, mon internat à Rouen n'aurait certainement pas été le même sans toi. Tu as été un réel pilier et je t'en remercie. De nos soirées médecine à Lille à nos soirées mamies à Rouen, on peut dire que les temps changent. J'ai hâte de te voir briller le jour de ta soutenance.

Kenjy, alias l'homme aux multiples facettes (médecin, DJ, créateur de bijoux, danseur, chanteur, musicien, et j'en passe). Mon binôme de soirées endiablées. Tu es une personne exceptionnelle et je suis heureuse que nos chemins se soient croisés.

Alexandre, celui qui m'a initié à la salsa. A toutes ces soirées, ces week-end à partir à la découverte de la Normandie. Tu es un véritable ami et j'espère que tu ne t'éloigneras pas trop de la région.

Lena, ou devrais-je dire Madame tête en l'air. A ces 6 mois au Havre où malgré notre petit appartement, cela ne t'empêchait pas de tout perdre. Tu es une de mes plus belles rencontres durant mon internat.

Camille, merci de m'avoir toujours soutenue. J'espère que tu aboutiras à tes rêves. Je te souhaite le meilleur avec ta superbe petite famille.

Et le meilleur pour la fin : mes amis d'externat, mes Plouks préférés. **Elliot, Anne-Charlotte, Max, Raphaël, Inès, Marina, Marion**. Merci pour tous les moments partagés avec vous, les soirées, les heures à réviser en BU, les restaurants plaisirs, les voyages. Je vous aime fort.

A ma famille

Mamoun, merci d'être cette maman poule qui s'est toujours battue pour m'offrir le meilleur. Merci de me soutenir depuis le début dans mes études. Je t'aime fort moun.

Mémé et pépé, si je suis parvenue à mes rêves c'est en grande partie grâce à vous. Vous avez non seulement joué le rôle de grands-parents mais aussi celui de deuxième maman et de papa. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez fait pour moi. J'espère vous avoir rendu fiers. Je vous aime de tout mon cœur.

Parrain, merci d'avoir toujours été là pour moi. Merci pour tout ce que tu fais pour moi depuis mon plus jeune âge. Tu m'as beaucoup transmis et je t'en suis profondément reconnaissante. Je t'aime fort.

Jérémy, mon frère. Merci d'être présent pour moi. Je suis si fière de ton parcours. Je te souhaite le meilleur aux côtés de ta magnifique famille. Je t'aime.

A mes **tantes et oncles, cousines et cousins**, qui m'ont toujours soutenue dans mes études de Médecine, merci.

Clément, merci pour tout l'amour et la joie que tu m'apportes au quotidien. Tu as été un véritable soutien durant ces 2 dernières années. J'ai si hâte de nos prochaines aventures à travers le Monde. Je t'aime de tout mon cœur.

SOMMAIRE

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	17
I. INTRODUCTION	19
A. La sclérose en plaques	19
1. Définition.....	19
2. Épidémiologie.....	19
3. Physiopathologie.....	19
4. Manifestations et formes évolutives.....	24
5. Critères diagnostiques.....	27
6. L'imagerie de la SEP.....	28
B. Évolution et pronostic	31
C. Traitements de la sclérose en plaques	32
1. Traitements des poussées.....	32
2. Traitements de fond.....	33
3. La stratégie thérapeutique actuelle.....	36
4. Scores d'efficacité thérapeutique.....	39
5. Problématique.....	40
II. OBJECTIF DE L'ETUDE	41
III. MATERIEL ET METHODES	41
A. Recueil des données	41
B. Critères d'inclusion et d'exclusion	42
C. Critère de jugement principal	42
D. Données recueillies	42
E. Analyses statistiques	43
IV. RESULTATS	45
A. Flow chart	45
B. Caractéristiques des patients à l'inclusion	47
C. Analyse multivariée	51
D. Effet cumulatif des facteurs de risque	51
V. DISCUSSION	52
A. Facteurs prédictifs d'échec thérapeutique	53
B. Choix du traitement de fond	55
C. Forces de l'étude	57
D. Limites de l'étude	57
E. Perspectives	58
VI. CONCLUSION	59
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	60
ANNEXE	65

LISTE DES ABBREVIATIONS

Ag : antigène
AMM : autorisation de mise sur le marché
BHE : barrière hémato-encéphalique
BOC : bandes oligoclonales
CPA : cellule présentatrice d'antigène
EBV : virus d'Epstein Barr
ET : écart-type
HET : traitement de haute efficacité
IFN : interféron
IRM : imagerie par résonance magnétique
LB : lymphocyte B
LCS : liquide cébrospinal
LEMP : leuco-encéphalopathie multifocale progressive
LT : lymphocytes T
LTCD4: lymphocytes CD4+
LTCD8 : lymphocyte CD8+
MAG : glycoprotéine associée à la myéline
MBP : protéine basique de la myéline
MET : traitement d'efficacité modérée
OFSEP : observatoire français de la sclérose en plaques
RR : rémittente-récurrente
SEL : Slowly Expanding Lesions
SEP : scléroses en plaques
SNC : système nerveux central
TAP : taux annualisé de poussée
TdF : traitements de fonds
Th : lymphocytes helper
Tregs : cellules T régulatrices
PBO : placebo
PRL: Paramagnetic RIM Lesions
RR : rémittente-récurrente

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

TABLEAUX :

Tableau I : Traitements de fonds disponibles dans la SEP (liste non exhaustive)

Tableau II : Caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion

Tableau III : Traitements de fond des patients à l'inclusion

Tableau IV : Caractéristiques cliniques des patients à l'inclusion

Tableau V : Caractéristiques paracliniques des patients à l'inclusion

Tableau VI : Facteurs pronostiques de l'échec du traitement

FIGURES :

Figure 1: Mécanisme d'activation des cellules spécifiques à la MBP dans le système immunitaire périphérique par mimétisme moléculaire (MPB= myelin basic protein, CNS= central nervous system)

Figure 2 : Physiopathologie de la SEP.

Figure 3 : Rôle des Tregs dans la pathogenèse de la SEP

Figure 4 : Classification de la SEP RR et de la SEP progressive

Figure 5 : Lésions inflammatoires caractéristiques de SEP à l'IRM

Figure 6 : Black holes (à gauche : séquence FLAIR ; à droite : séquence T1)

Figure 7 : Atrophie corticale évoluée.

Figure 8 : Paramagnetic RIM Lesions

Figure 9 : Échelle EDSS

Figure 10 : Frise chronologique d'AMM en France des traitements de la sclérose en plaques

Figure 11 : Progression du handicap au cours du temps chez les patients atteints de SEP

Figure 12 : Courbe de Kaplan Meier illustrant le pourcentage de patients n'ayant pas atteint un score EDSS à 4 au cours du temps, en fonction du délai d'instauration du traitement

Figure 13 : Score de Rio modifié

Figure 14 : Score de Sormani-Magnims

Figure 15 : Répartition des patients au sein de la population éligible

Figure 16 : Flow chart

Figure 17 : Âge des patients au diagnostic au sein des 2 groupes

Figure 18 : Risque d'échec thérapeutique en fonction du nombre chez les patients ayant débuté un traitement de première intention au sein de notre cohorte rouennaise

I. INTRODUCTION

A. La sclérose en plaques

1. Définition

La sclérose en plaques (SEP) a été définie de façon précise pour la première fois en 1868 par le Dr J-M Charcot et le Dr A. Vulpian. Il s'agit d'une maladie chronique, inflammatoire, dysimmunitaire du système nerveux central (SNC), à l'origine d'une démyélinisation et d'une neurodégénérescence (1).

2. Épidémiologie

Première cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune, la SEP touche environ 2,8 millions de personnes dans le Monde (2). Selon les données de l'Observatoire Français de la Sclérose En Plaques (OFSEP), environ 120 000 patients vivent avec cette pathologie en France, soit environ 1 personne sur 650. Le pic d'incidence se situe entre 20 et 40 ans, avec environ 5 000 nouveaux cas par an.

La répartition géographique révèle un gradient Nord-Sud : les pays de l'Europe du Nord et de l'Amérique du Nord étant les plus à risque, tandis qu'en Asie de l'Est et en Afrique subsaharienne la prévalence est plus faible (3).

Le sex-ratio (Femme/Homme) est proche de 3 (4).

3. Physiopathologie

L'étiologie de la SEP demeure une question ouverte. Expliquant en partie l'hétérogénéité de prévalence de la SEP à travers le Monde, des facteurs environnementaux et génétiques interviennent dans sa pathogénèse (5). La carence en vitamine D, le tabagisme, la surcharge pondérale, et l'infection à EBV (virus d'Epstein Barr) sont reconnus comme étant des facteurs prédisposants (6).

La SEP se caractérise par la formation de lésions focales de démyélinisation au sein de la substance blanche du SNC, historiquement appelées « plaques ».

Le rôle de la gaine de myéline étant d'assurer une conduction saltatoire rapide des potentiels d'action au long de l'axone ; sa dégradation au site lésionnel induit un ralentissement, voire une interruption, de ce potentiel d'action (7).

Participant d'une perte de tolérance immunitaire du soi, plusieurs mécanismes entrent en jeu dans sa pathogénèse (5)(8) :

⇒ **Activation périphérique inappropriée des lymphocytes T (LT) CD4⁺** au sein des organes lymphoïdes secondaires par des cellules présentatrices d'antigène (CPA), possiblement en réponse à une infection virale ou bactérienne.

- Par l'intermédiaire d'un **mimétisme moléculaire**, défini comme une bio-similarité entre antigènes du soi et agents pathogènes, les lymphocytes activés vont cibler certains antigènes du soi présentant une configuration moléculaire proche des agents pathogènes activateurs, notamment les épitopes myéliniques.
- Les LT CD4⁺ activés vont se différencier en LT helper (Th1, Th2, Th17...), ayant divers profils fonctionnels pro ou anti-inflammatoires. Dans la SEP il a été montré qu'il existait un déséquilibre avec une réponse à prédominance Th1 et Th17 à l'origine d'un excès de sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IFN gamma, IL-17, IL-22, IL-21, GM-CSF).

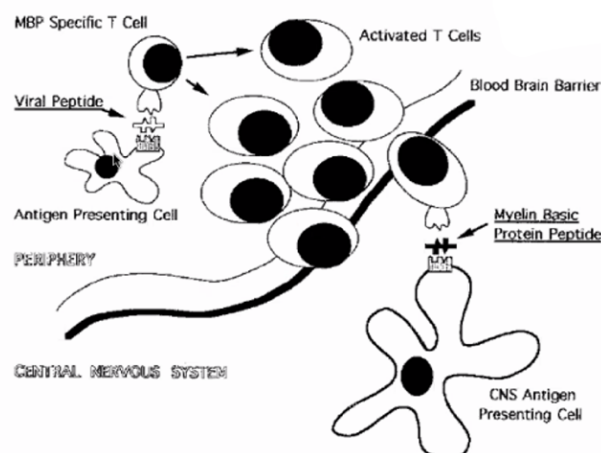


Figure 2: Mécanisme d'activation des cellules spécifiques à la MBP dans le système immunitaire périphérique par mimétisme moléculaire (MPB= myelin basic protein, CNS= central nervous system) (9)

⇒ **Les lymphocytes B (LB)** interviennent dans l'activation périphérique des lymphocytes T par présentation de l'antigène (Ag), et leur différenciation préférentielle en Th17 via la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, *interleukine 6*) (10).

Les LB jouent également un rôle dans la prolifération des LB présentateurs de l'Ag et leur différenciation ultérieure en LB mémoire et en plasmocytes.

⇒ **Perméabilité de la BHE (barrière hémato-encéphalique)** : Les LT CD4+ activés vont être capables de traverser la BHE par l'interaction entre les molécules d'adhérence présentes sur l'endothélium vasculaire (VCAM, *vascular cell adhesion molecule*) et les intégrines VLA4 (*very late antigen-4*) exprimées par les lymphocytes.

Au sein du SNC, survient une réactivation des LT par des CPA, responsables d'une **réaction inflammatoire**. Par l'intermédiaire de cytokines pro-inflammatoires, d'autres cellules immunitaires sont recrutées (LT CD8⁺, monocytes, macrophages, lymphocytes B, plasmocytes), amplifiant cette réaction pro-inflammatoire. Les LT CD8⁺ (activés en périphérie) vont avoir un rôle cytotoxique direct par lyse des cellules cibles. Les plasmocytes, eux, vont produire des anticorps responsables de la destruction de la gaine de myéline.

⇒ **Activation de la microglie** (cellules immunitaires résidentes du SNC) : par l'intermédiaire des cytokines pro-inflammatoires libérées par les cellules immunitaires et notamment les LT CD4+ activés, et par la détection des débris myéliniques.

Une fois activée, la microglie produit des cytokines, chimiokines et des réactifs oxydants, contribuant à l'inflammation et à la démyélinisation dans le SNC, exacerbant ainsi la progression de la SEP.

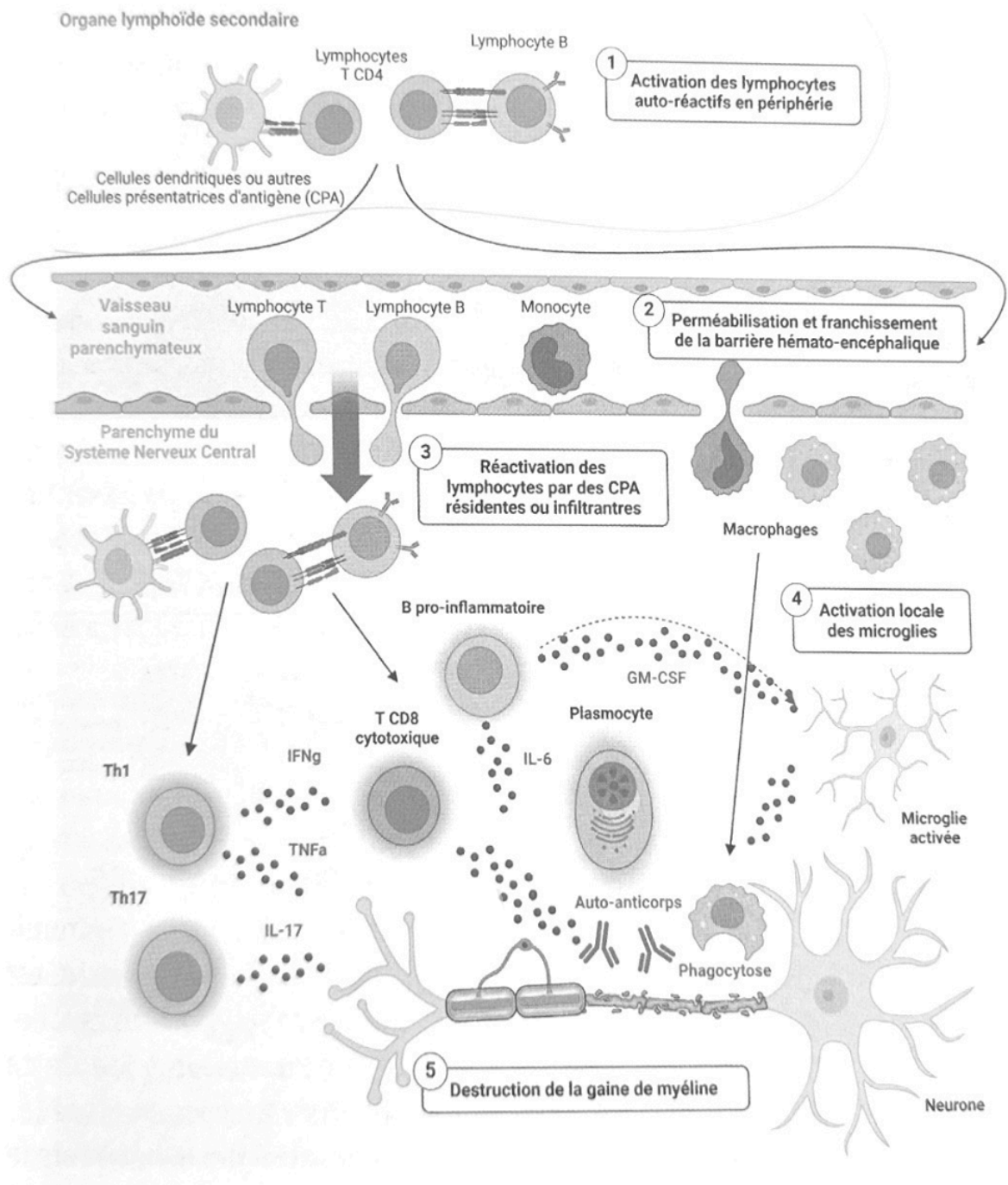


Figure 2 : Physiopathologie de la SEP. T.Moreau, 2024

⇒ Des **mécanismes régulateurs** de ce processus inflammatoire interviennent, notamment par l'intermédiaire des cellules T régulatrices (LTregs). Dans la SEP, on observe une diminution en nombre et en activité de ces LTregs. A l'occasion d'une grossesse, les LTregs

vont être fortement activés afin de tolérer le fœtus, ce qui explique la diminution du nombre de poussée au cours de la grossesse.

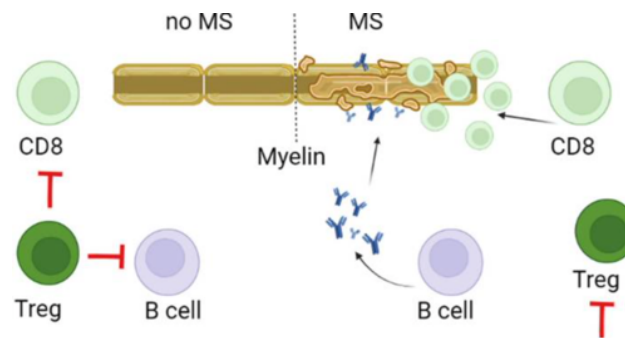
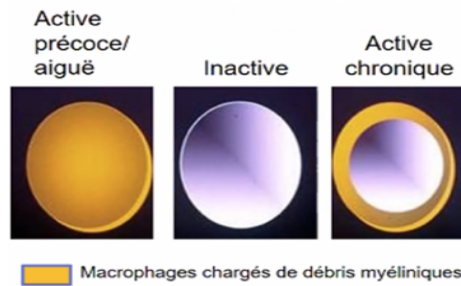


Figure 3: Rôle des LTRegs dans la pathogenèse de la SEP (11)

L'évolution peut se faire vers une **remyélinisation plus ou moins complète** par l'intermédiaire des oligodendrocytes (cellules productrices de myéline), expliquant la possible récupération partielle ou totale des symptômes.

Au fil du temps cette cascade inflammatoire va aboutir à une **dégénérescence neuro-axonale**. Cette neurodégénérescence est principalement due aux dommages causés à la myéline et aux oligodendrocytes par le système immunitaire, exposant les axones à une inflammation locale. De plus, la perte de myéline entraîne une accumulation toxique de calcium au sein de l'axone, conduisant à l'activation d'enzymes dégradatives, au stress oxydatif et à la dysfonction mitochondriale, jouant un rôle dans la dégénérescence axonale.

Au sein des lésions de démyélinisations anciennes, l'inflammation peut persister en périphérie de la lésion. Cela est lié à la présence de macrophages en périphérie. Une lésion chronique inactive est dépourvue de macrophages, tandis que les lésions chroniques actives sont caractérisées par la présence de macrophages en périphérie.



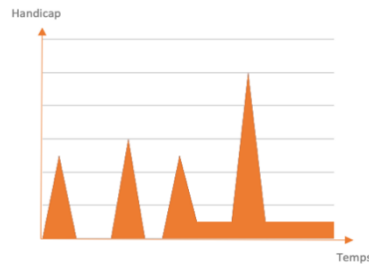
4. Manifestations et formes évolutives

Les manifestations cliniques aiguës de la SEP traduisent l'existence d'une lésion aiguë de démyélinisation focale. Selon la topographie de la lésion au sein du SNC, ces manifestations peuvent être diverses : déficit moteur, sensitif, visuel, syndrome vestibulaire, cérébelleux, troubles cognitifs, ou génito-sphinctériens. Néanmoins, la plupart des lésions apparaissent dans des zones dites « silencieuses » et ne provoquent pas de symptômes cliniques en phase aiguë.

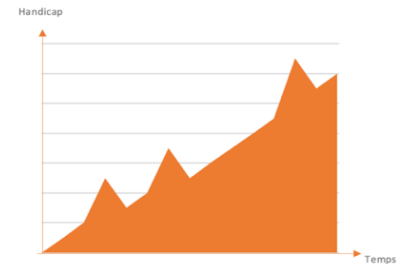
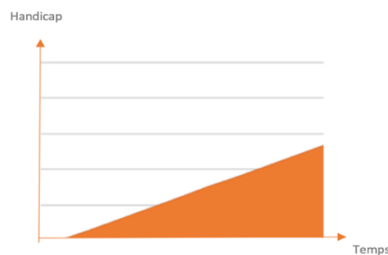
Différentes formes évolutives de SEP sont décrites (12) :

- La forme **rémittente-récurrente** (RR) représente 85% des formes initiales. Elle évolue par « poussées », définies par l'apparition de symptômes neurologiques nouveaux durant au moins 24 heures, en dehors de tout épisode infectieux ou d'hyperthermie. Ces poussées vont ensuite complètement ou incomplètement récupérer. Entre ces poussées, la pathologie est cliniquement silencieuse, aucune progression du handicap n'est observée.
- La forme **primaire progressive** représente quant à elle 15% des formes initiales de SEP. Elle commence en général plus tardivement, vers l'âge de 40 ans, sans prédominance de genre. Elle se caractérise par une progression clinique du handicap, définie par l'aggravation continue du handicap sur une période > 12 mois, en dehors de toute poussée. Elle peut toutefois être accompagnée de période de stabilité.
- La forme **secondairement progressive**, fait suite à la forme initialement rémittente-récurrente.

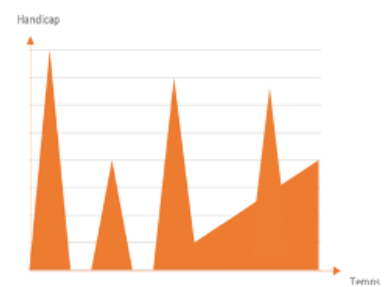
SEP rémittente-récurrente



SEP primaire progressive



SEP secondairement progressive



Avec l'amélioration des connaissances sur la SEP, cette classification s'est progressivement nuancée en prenant en compte indépendamment les deux aspects évolutifs de la pathologie (12) :

1. L'activité inflammatoire. On distingue :

- **L'activité clinique** caractérisée par la survenue d'une nouvelle poussée
- **L'activité IRM** (imagerie par résonance magnétique) caractérisée par :
 - La présence d'une ou plusieurs nouvelles lésions T2/FLAIR
 - La majoration en taille d'une lésion déjà présente
 - L'apparition d'une lésion réhaussée par le produit de contraste (gadolinium).

2. La progression du handicap

On caractérise désormais la forme RR selon l'existence ou non d'une activité inflammatoire clinique ou IRM dans l'année précédente, et les formes progressives (PP ou SP) selon l'existence ou non d'une activité inflammatoire **et** selon l'existence ou non d'une progression du handicap.

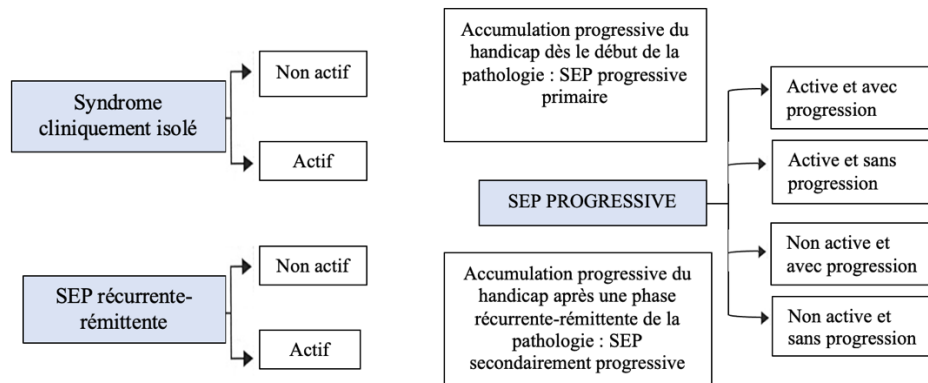


Figure 4 : Classification de la SEP RR et de la SEP progressive (11)

Une définition de SEP « **très active** », débattue quant à sa pertinence et son applicabilité clinique, a également vu le jour selon les critères suivants :

- Apparition d'une nouvelle activité inflammatoire sous un traitement de fond bien conduit
- Survenue de ≥ 2 poussées invalidantes au cours d'1 année chez des patients non traités, associées à ≥ 1 lésion réhaussée par le gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

A ces formes évolutives, s'ajoutent les formes suivantes :

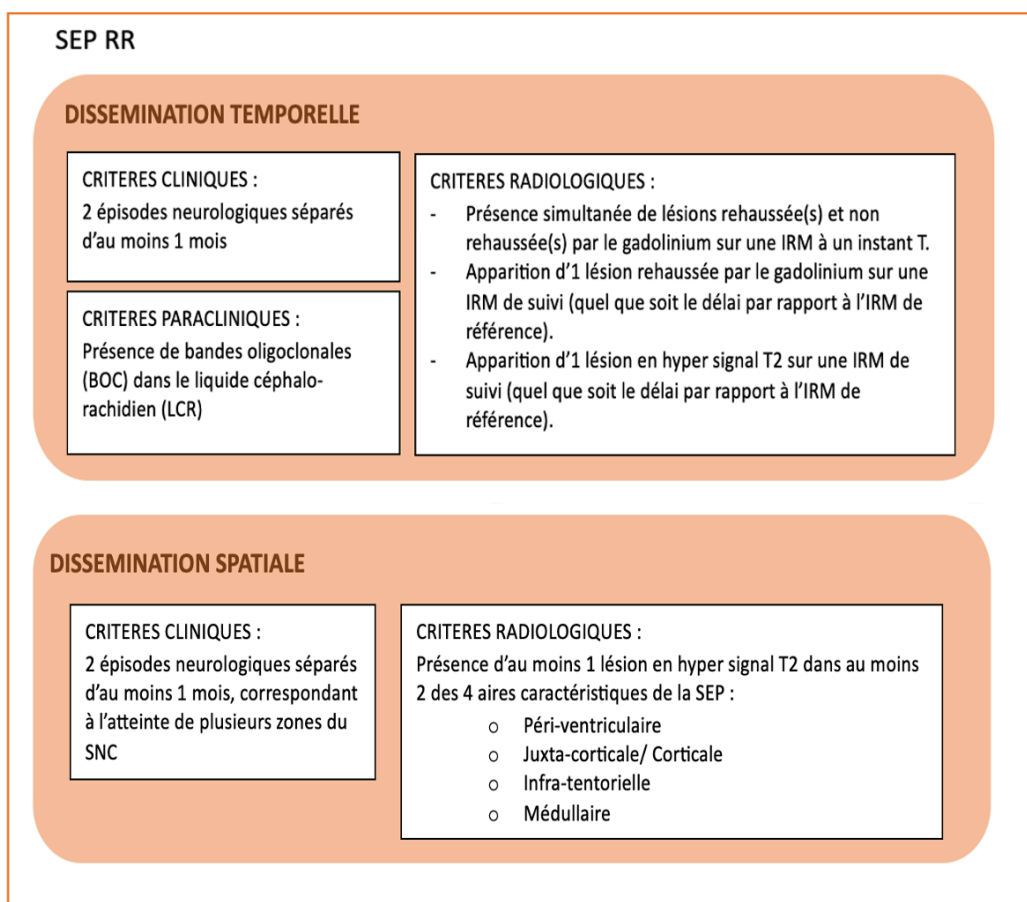
Le **syndrome radiologiquement isolé (RIS)** correspond à la découverte fortuite à l'IRM de lésions évocatrices de démyélinisation en l'absence d'événement clinique.

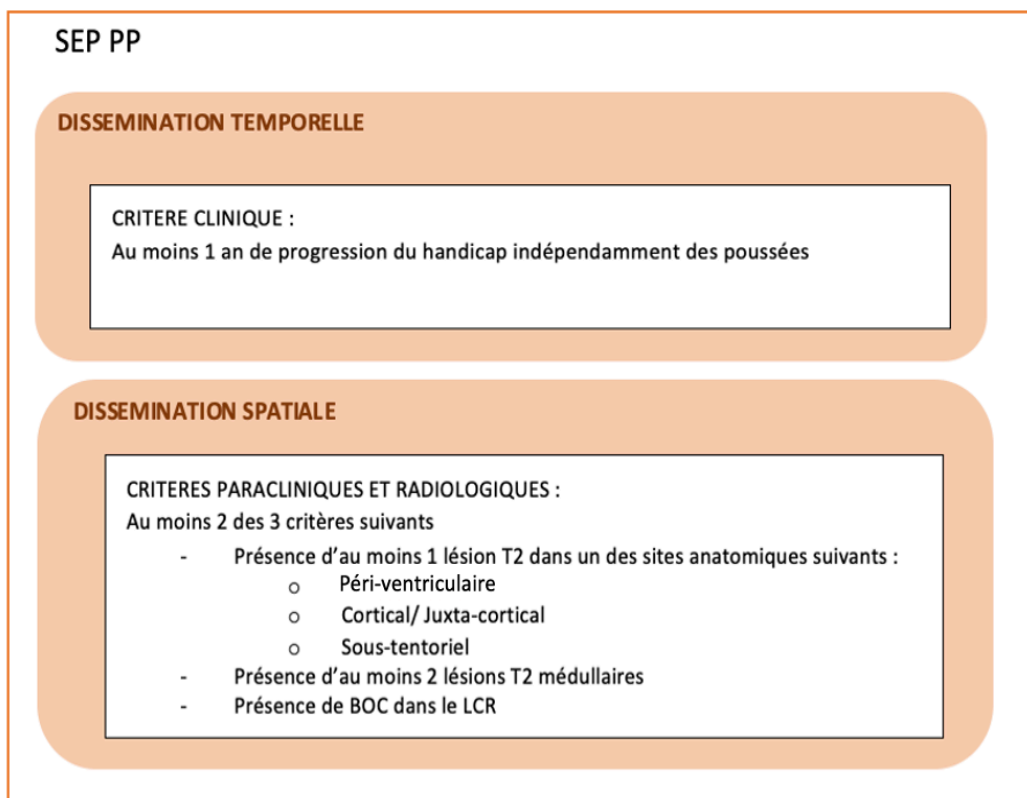
Le **syndrome cliniquement isolé (CIS)** correspond à la survenue d'un premier épisode neurologique durant au moins 24 heures, avec ou sans guérison, en l'absence de fièvre ou infection, sans données paracliniques suffisantes permettant de retenir le diagnostic de SEP. Les manifestations typiques comprennent la névrite optique rétro-bulbaire unilatérale, le

syndrome focal supratentorial, le syndrome focal du tronc cérébral ou cérébelleux ou la myélite partielle.

5. Critères diagnostiques

Le diagnostic des SEP de forme RR et de forme PP est basé sur l'association d'une dissémination spatiale et temporelle, définies par les critères de Mc Donald, révisés en 2017 (13). Ces critères diagnostiques intègrent des données cliniques, radiologiques, et paracliniques, comme présentées ci-dessous :





6. L'imagerie de la SEP

L'IRM est l'examen de référence dans le diagnostic de la SEP.

Au niveau encéphalique, les séquences réalisées au niveau cérébral sont des séquences pondérées en T2/FLAIR et en T1 avant et après injection de gadolinium (14).

Le protocole recommandé par l'OFSEP est le suivant :

	IRM CEREBRALE	IRM MEDULLAIRE
RECOMMANDE	3D T1 millimétrique DWI axiale + dADC 3D FLAIR millimétrique	T2 sagittale
OPTIONNEL	3D T1 gadolinium millimétrique * 2D T2 EG (recommandé pour un premier diagnostic) SWI	T1 sagittale gadolinium * T2 EG axiale T1 axiale gadolinium * STIR sagittale

* L'injection de gadolinium est recommandée dans les cas suivants :

- Au début du suivi (**diagnostic**, IRM antérieures non disponibles)
- A l'initiation d'un traitement de fond
- Six mois après une initiation d'un traitement de fond
- En cas de poussée
- (Optionnel) Pour rechercher une activité en vue d'une indication thérapeutique

Les lésions inflammatoires de la SEP au niveau encéphalique apparaissent en hypersignal T2/FLAIR et sont caractéristiquement ovoïdes, radiaires, et mesurent ≥ 3 mm de grand axe. Certaines topographies sont particulièrement évocatrices : en péri-ventriculaires, juxta-corticales et corticales, au niveau du corps calleux et de la jonction calloso-marginale, des radiations optiques, de la fosse postérieure et notamment des pédoncules cérébelleux et de la moelle épinière.

Au niveau médullaire, les lésions sont essentiellement des myélites partielles à prédominance cervicale (touchant < 3 corps vertébraux en hauteur, et $< 50\%$ du diamètre transverse de la moëlle).

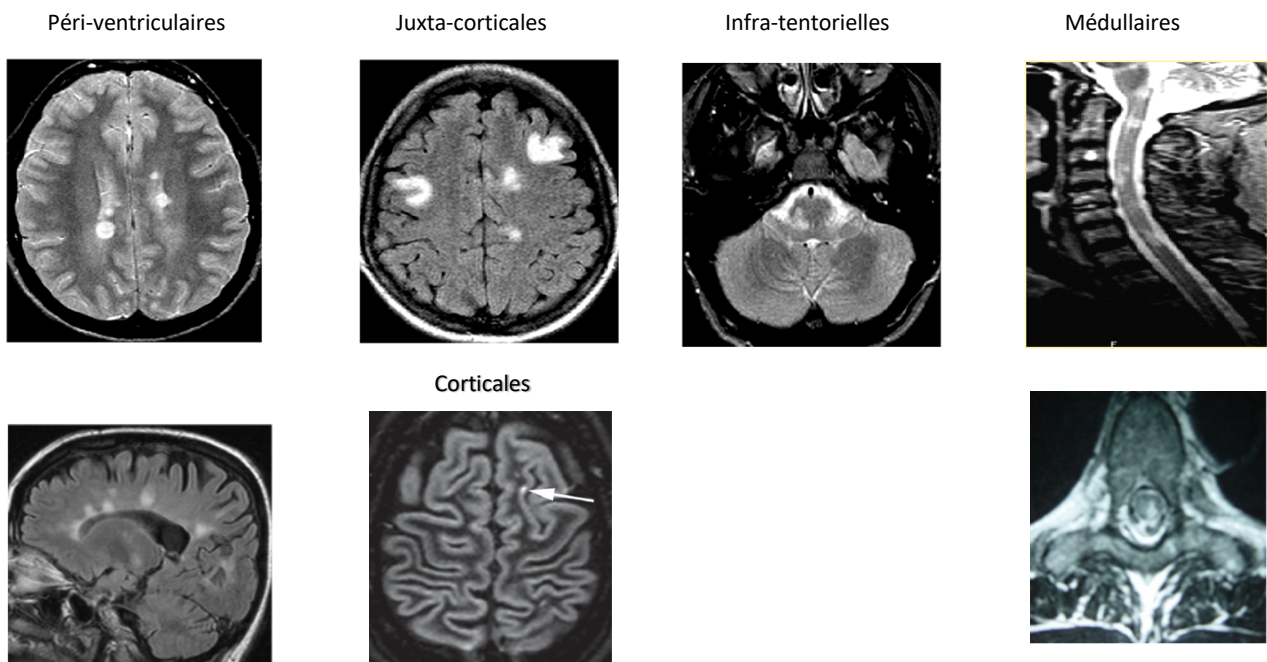


Figure 5 : Lésions inflammatoires caractéristiques de SEP à l'IRM

Une lésion est dite « **active** » si elle est réhaussée par le gadolinium en séquence T1 avec injection, traduisant une rupture de la BHE. Ces lésions aiguës actives datent de moins de 8 semaines.

Certaines lésions apparaissent en franc hyposignal T1, appelées « **black holes** » (BH). Les BH témoignent d'une perte axonale importante au sein de ces lésions (15).

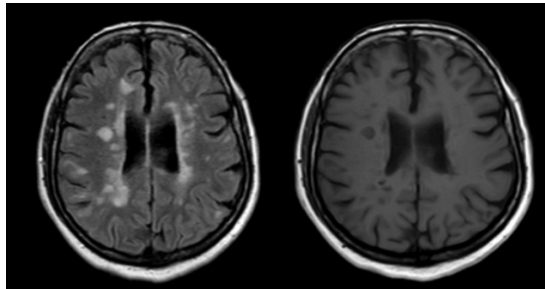


Figure 6 : Black holes (à gauche : séquence FLAIR ; à droite: séquence T1)

On observe également une atrophie cérébrale qui joue un rôle dans la progression du handicap et dans le déclin cognitif indépendamment de la survenue de poussée clinique ou d'activité radiologique (16).

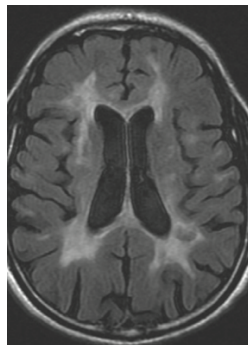


Figure 7 : Atrophie corticale évoluée. (Source : CEN 2019)

D'autres lésions ont récemment été décrites et semblent être corrélées à la part inflammatoire chronique et à la part neurodégénérative de la SEP :

- **SEL** (Slowly Expanding Lesions) : lésions qui augmentent de volume au fil des années.

- **PRL** (Paramagnetic RIM Lesions) : lésions ayant une bordure paramagnétique visible en hyposignal en séquence T2*, signant la présence d'une inflammation chronique au pourtour de la lésion.

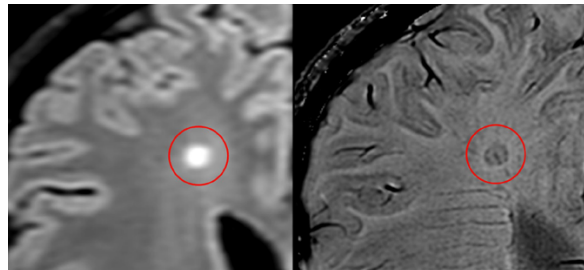


Figure 8: Paramagnetic RIM Lesions (17)

B. Évolution et pronostic

Au cours du suivi, l'évaluation de la progression du handicap est mesurée par l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale), qui combine à la fois des données de l'examen clinique et des capacités dans les actes de la vie quotidiennes. Ce score varie de 0 (examen neurologique normal) à 10 (décès lié à la maladie) (Cf Annexe). Cette mesure présente toutefois plusieurs limites, notamment sa reproductibilité inter-examineur imparfaite.

L'évolution de la maladie est hétérogène d'un patient à un autre, et il est difficile d'avoir des éléments pronostiques de certitude d'évolution à l'échelle individuelle.

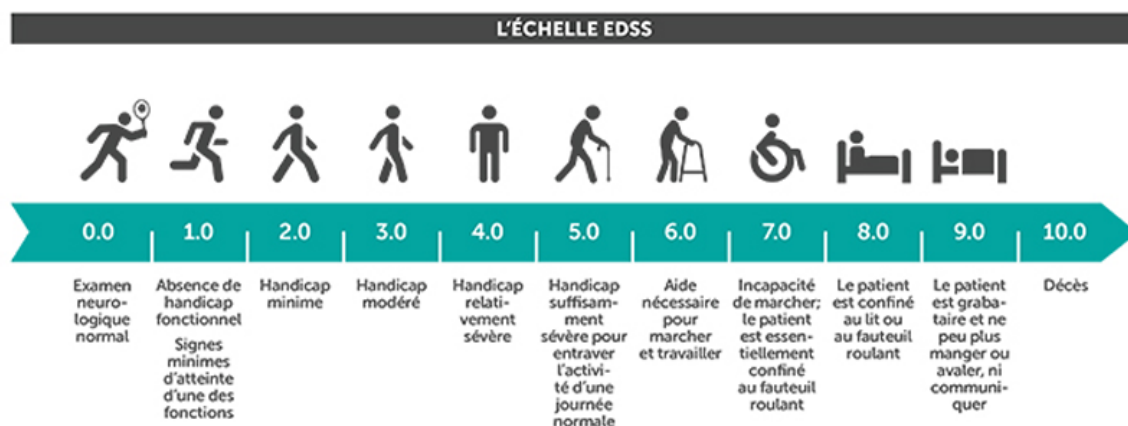
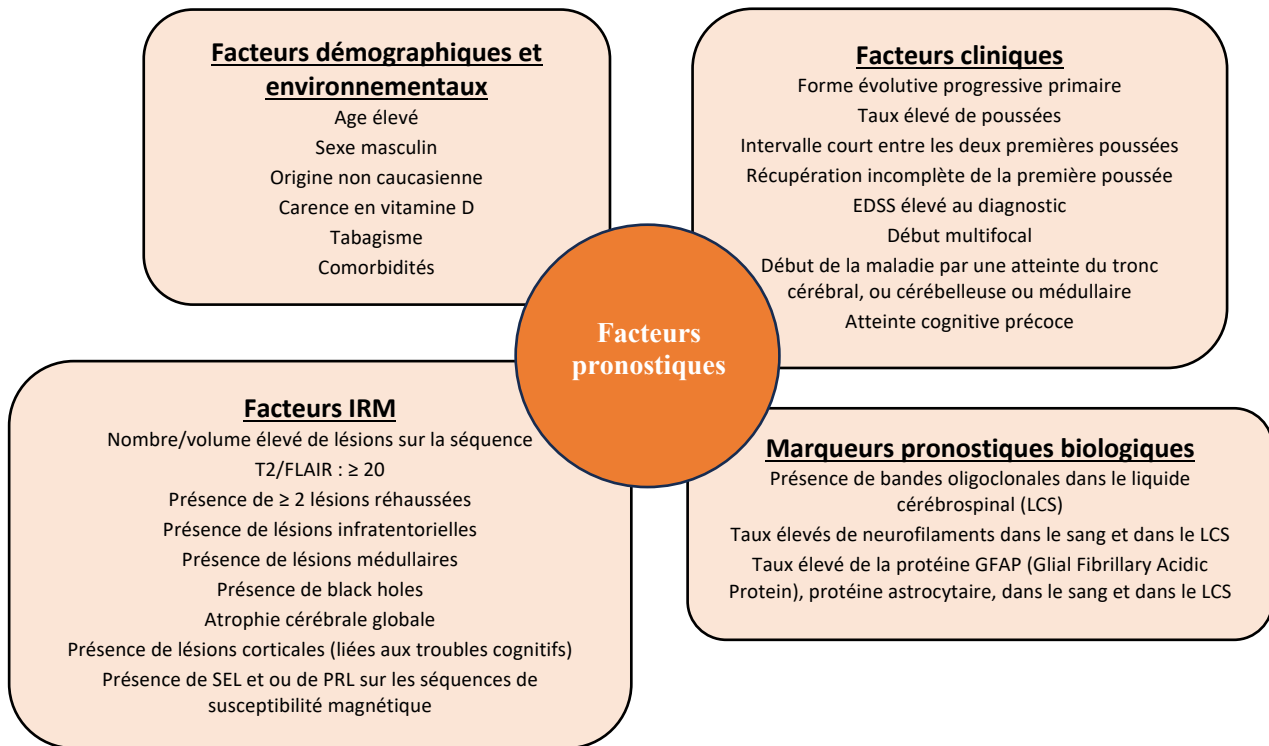


Figure 9 : Échelle EDSS

Néanmoins de nombreuses études se sont intéressées aux facteurs de mauvais pronostic et ont identifié des facteurs démographiques, cliniques, d'IRM ainsi que des biomarqueurs, tels qu'illustrés ci-dessous (18) :



C. Traitements de la sclérose en plaques

1. Traitements des poussées

Lorsqu'une poussée est invalidante, un traitement par corticoïdes à forte dose sur trois à dix jours peut être proposé au patient afin de réduire la durée des symptômes.

Dans certains cas, les symptômes persistent malgré le traitement par corticoïdes, on parle de « poussée cortico-résistante ». Selon les recommandations européennes, ces patients présentant des poussées sévères cortico-résistantes, peuvent bénéficier d'échanges plasmatiques (19).

2. Traitements de fond

L'éventail des traitements de fond (TdF) dans la SEP n'a cessé de croître au cours des trente dernières années (Cf Figure 7). Ces TdF immunoactifs, ont été principalement étudiés à la lumière de l'activité inflammatoire aiguë de la maladie. Actuellement, les preuves de leur efficacité reposent sur leur capacité à :

- 1) Prévenir les nouvelles poussées cliniques, évalué au moyen du taux annualisé de poussée (TAP)
- 2) Prévenir la survenue de nouvelles lésions IRM

Plus récemment, des critères de progression, tels que la mesure de l'accumulation du handicap clinique, ainsi que des critères biologiques (taux de chaînes légères du neurofilament (NfL)), sont également étudiés (20).

Les autorisations de mise sur le marché (AMM) des TdF sont établies dans les formes RR, bien que certains puissent également être utilisés dans les formes progressives, à condition qu'il existe une activité inflammatoire de la maladie.

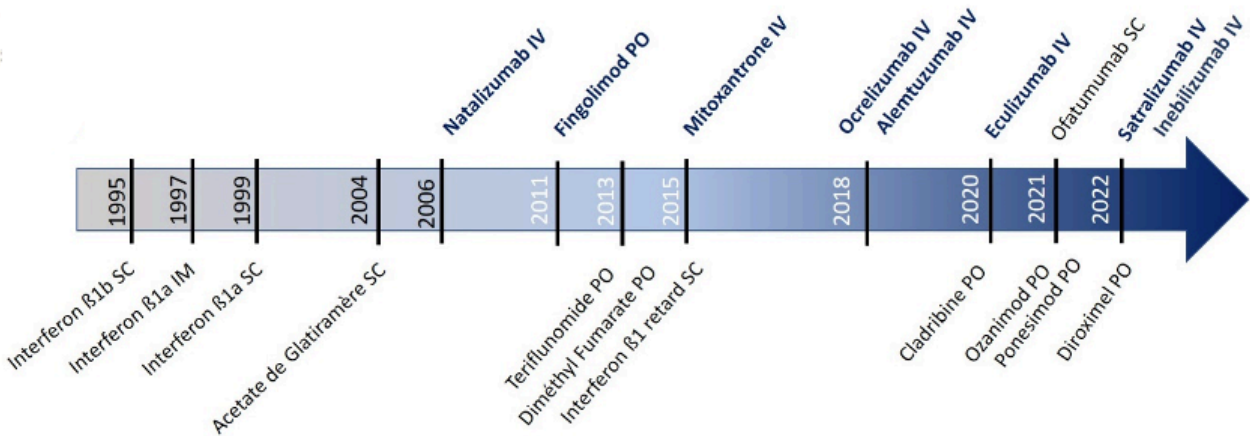


Figure 10 : Frise chronologique d'AMM en France des traitements de la sclérose en plaques

On distingue les traitements d'efficacité modérée (MET) aux traitements de haute efficacité (HET). Cette classification dépend principalement de l'efficacité clinique démontrée en termes de réduction des poussées et de ralentissement de la progression de la maladie.

- **Traitements d'efficacité modérée :**

Interféron bêta, Acétate de glatiramère, Diméthylfumarate, Diroximelfumarate, Tériflunomide

- Réduction du TAP de l'ordre de 30 à 50% vs placebo (PBO).
- Effet modéré sur le ralentissement de la progression du handicap.
- Profil de sécurité favorable, avec moins d'effets secondaires graves.
- Ils sont mis en place lorsque la maladie est peu active, et lorsque le patient présente peu de facteurs de mauvais pronostic

- **Traitements de haute efficacité :**

Fingolimod, Natalizumab, Cladribine, Alemtuzumab, Rituximab, Ocrelizumab

- Réduction du TAP de plus de 50 % vs PBO.
- Impact significatif sur le ralentissement de la progression du handicap.
- Profil de sécurité complexe avec des risques potentiels d'effets secondaires graves, nécessitant une surveillance accrue.
- Ils sont mis en place lorsque la maladie est très active, ou lorsque le patient présente des critères de mauvais pronostic, ou suite à un échec d'un traitement d'efficacité modérée.

Si le patient échappe à ces traitements, il peut s'envisager une greffe de cellules souches (seul traitement potentiellement curatif) ou la Mitoxantrone.

Les caractéristiques des traitements sont détaillées dans le Tableau I ci-dessous.

	Nom du médicament	Mécanisme d'action	Voie et fréquence d'administration	Données d'efficacité	Principaux effets indésirables	Indications/ AMM
TRAITEMENTS D'EFFICACITE MODEREE	Interféron (IFN) bêta (21-23) <i>(Rebif, Avonex, Plegridy, Betaferon, Extasia)</i>	Mal élucidé	<i>Avonex</i> IM 1x/sem <i>Betaferon, Extasia</i> SC tous les 2 jours <i>Plegify</i> SC ou IM 1x/15j <i>Rebif</i> SC 3x/sem	Diminution du TAP de 31 à 39% vs placebo	Syndrome pseudo-grippal (44-70%) Réaction au point d'injection (45-63%)	SEP RR active SEP SP avec poussées <i>(Betaferon, Rebif)</i>
	Acétate de glatiramère (24) <i>(Copaxone)</i>	Mal élucidé	SC 3x/semaine	Diminution du TAP de 29% vs placebo	Réaction au site d'injection, sensation d'oppression thoracique. (>10%)	

	Tériflunomide (25) <i>(Aubagio)</i>	Inhibiteur de la dihydroorotate déshydrogénase nécessaire à la synthèse de novo de pyrimidine qui est impliquée dans la prolifération des LT et LB	Per os 1x/jour	Diminution du TAP de 32 à 36% vs placebo	Troubles digestifs, leucopénie (10%), cytolyse hépatique (7%), diminution de la densité capillaire (14.6%), neuropathie périphérique (0.6%)	SEP RR active
	Diméthyl-fumarate (26,27) <i>(Tecfidera)</i>	Diminue l'expression des cytokines pro-inflammatoires et le stress oxydatif via l'activation de Nrf2	Per os 2x/jour	Diminution du TAP de 48 à 53% vs placebo	Bouffées vasomotrices (34%), hypertension artérielle, troubles digestifs (15%), lymphopénie (30%), LEMP (leucoencéphalopathie multifocale progressive) (<1%)	
	Diroximel-fumarate <i>(Vumerity)</i>					
TRAITEMENTS DE HAUTE EFFICACITE	Ponesimod (28) <i>(Ponvory)</i>	Modulateur des récepteurs sphingosines 1 phosphate : séquestre les lymphocytes dans les ganglions lymphatiques et le thymus	Per os 1x/jour, après une phase d'escalade de dose	Diminution du TAP de 30.5% vs Teriflunomide	Lymphopénie (20%), œdème maculaire (1%), bradycardie (5.8%)	SEP RR active
	Ocrelizumab (29) <i>(Ocrevus)</i>	Anti-CD20 : réduction du nombre et de la fonction des lymphocytes B exprimant le CD20	IV J0, J15 puis 1x/6mois	Diminution du TAP de 47% vs IFN-b-1a	Infections, diminution du taux sanguin d'IgM (5-20%), réactions liées à la perfusion (35%), neutropénie (1-10%).	SEP RR, PP et SP actives
	Ofatumumab (30) <i>(Kesimpta)</i>		SC 1x/mois	Diminution du TAP de 54% vs Tériflunomide		SEP RR et SP active
	Natalizumab (31) <i>(Tysabri)</i>	Anticorps anti VLA-4 : bloque le passage des LT à travers la BHE	IV ou SC 1 ou 2x/mois	Diminution du TAP de 66% vs placebo	Infection urinaire (16%), céphalées (32%), Lymphopénie (10%), LEMP (rare, 0.41%), cytolyse hépatique (2%), réaction allergique (1 à 4%)	SEP RR très active
	Fingolimod (32,33) <i>(Gilenya)</i>	Modulateur des récepteurs sphingosines 1 phosphate	Per os 1x/jour	Diminution du TAP de 48 à 60% vs placebo et de 52% vs IFN-b-1a	Lymphopénie (10-20%), trouble de la conduction cardiaque (<1%), hypotension artérielle (<1%), œdème maculaire (<1%)	
	Cladribine (34) <i>(Mavenclad)</i>	Analogue nucléosidique de la désoxyadénosine. Inhibe la synthèse et la réparation de l'ADN des LT et LB.	Per os, séquentiel 2 cycles de traitement à 1 an d'intervalle	Diminution du TAP de 55 à 58% vs placebo	Lymphopénie (25.6%), augmentation du risque d'infection sévère (3%), réaction d'hypersensibilité	
	Alemtuzumab (35) <i>(Lemtrada)</i>	Anti-CD52 : provoque une déplétion lymphocytaire périphérique.	IV 2 cycles de perfusions à 1 an d'intervalle	Diminution du TAP de 49% à 54% vs IFN-b-1a	Céphalée (51%), nausée (14%), éruption cutanée (46%), fièvre (37%), troubles thyroïdiens (36%), purpura thrombopénique idiopathique (<1%),	

					anémie hémolytique (<1%), neutropénie auto-immune (<1%), glomérulonéphrite, infections, LEMP (rare)	
	Rituximab (36,37) <i>(Mabthera)</i>	Anti-CD20	IV J0, J15 puis 1x/6mois	Diminution du TAP de 30 à 50% vs placebo, de plus de 50% vs acétate de glatiramère et interférons	Alopécie (13%), infection (53%), céphalée (5%), troubles digestifs (5%), trouble du rythme cardiaque (1%), pancytopenie (10%)	Hors AMM
TRAITEMENTS DE RECOURS	Grefe de cellules souches (38)				Hyperthermie, infection, hémorragie, troubles digestifs	Hors AMM
	Mitoxantrone (39) <i>(Novantrone)</i>	Anthracycline, action intercalante entre les brins d'ADN. Action cytotoxique sur les LT et LB	IV 1x/mois pendant 6 mois maximum	Diminution du TAP de 70% vs placebo	Cytopénie (50%), cardiotoxicité (2- 10%), leucémie aiguë myéloblastique (2%)	SEP RR très active

(IM : intramusculaire, IV : intraveineux, SC : sous-cutané)

Tableau I : Traitements de fonds disponibles dans la SEP (liste non exhaustive)

3. La stratégie thérapeutique actuelle

Les études épidémiologiques ont permis de distinguer deux phases évolutives dans l'histoire naturelle de la maladie :

- La première phase (allant jusqu'à EDSS 3) se caractérise par une grande variabilité interpersonnelle en lien avec une activité inflammatoire locale importante.
- A l'inverse, la seconde phase se définit par une progression de la maladie indépendante de l'inflammation locale aiguë. Cette phase est le reflet des aspects inflammatoires et neurodégénératifs diffus de la maladie où la progression du handicap apparaît linéaire et globalement homogène entre les individus (40).

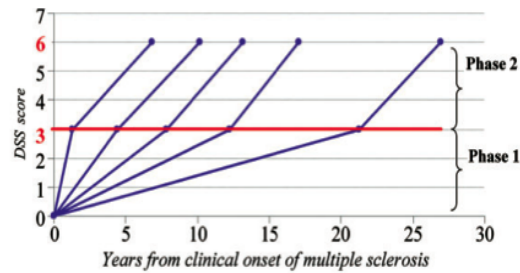


Figure 11: Progression du handicap au cours du temps chez les patients atteints de SEP (40)

Selon l'étude de Kavaliunas et al en 2017, le risque d'atteindre de manière irréversible un score EDSS à 4 augmente de 7.4% pour chaque année de retard d'initiation du traitement de fond (41).

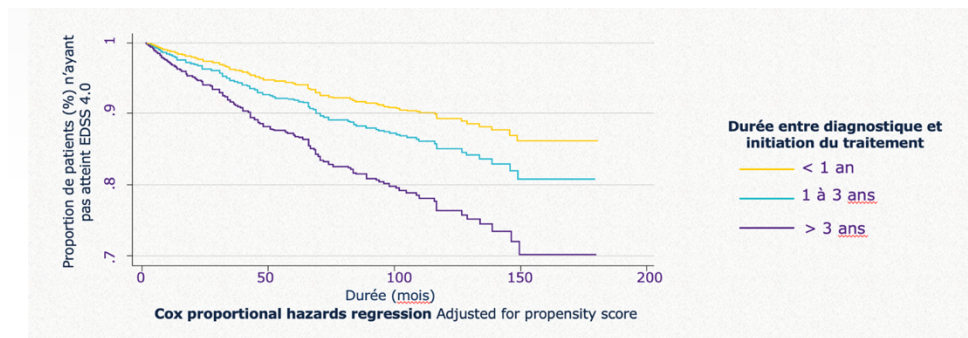


Figure 12: Courbe de Kaplan Meier illustrant le pourcentage de patients n'ayant pas atteint un score EDSS à 4 au cours du temps, en fonction du délai d'instauration du traitement

L'enjeu est d'instaurer un traitement précocement afin d'agir sur la première phase inflammatoire et retarder l'accumulation du handicap irréversible et le passage à la seconde phase.

Actuellement, plusieurs grandes stratégies thérapeutiques co-existent : l'escalade thérapeutique, le traitement intensif précoce et les traitements d'induction.

3.1 Stratégie d'escalade thérapeutique

Cette stratégie, historique, consiste à débiter par un traitement d'efficacité modérée ayant un bon profil de sécurité, limitant ainsi le risque d'effet indésirable. En cas d'inefficacité thérapeutique, c'est-à-dire de persistance de signes d'activité de la maladie ou de progression

du handicap sous traitement bien conduit, il sera alors décidé de passer à un traitement de haute efficacité.

3.2 Stratégie intensive précoce

Cette stratégie consiste, à contrario, à débiter d'emblée par un traitement de haute efficacité, permettant ainsi d'exercer un contrôle accru sur l'activité inflammatoire à un stade précoce de la maladie (42). Cette stratégie est utilisée chez les patients présentant une maladie très active ou présentant des facteurs de mauvais pronostic.

Malgré un prix initial des HET supérieurs aux MET, selon une étude socio-économique ASTERES réalisée en mai 2022, l'administration précoce de HET permettrait de réduire le coût total de la SEP de 39 millions d'euros chaque année (hors coût des thérapies), notamment en retardant l'installation du handicap et donc la dépendance des patients.

Cependant, le potentiel de toxicité grave et irréversible rend essentiel l'utilisation de critères de sélection de patients appropriés.

3.3 Stratégie d'induction

Cette stratégie consiste à instaurer un traitement ayant pour but de restaurer la tolérance immunitaire avec une rémission durable de la maladie.

Ces thérapeutiques comprennent la greffe de cellules souches, le Mitoxantrone, la Cladribine et l'Alemtuzumab.

Leur avantage est d'être administré sur une courte durée, facilitant ainsi l'observance, et limitant les effets indésirables en lien avec une immunosuppression prolongée. Ils ont l'AMM pour les formes très actives.

Il est à noter qu'en pratique il existe des utilisations hors AMM de ces différentes thérapeutiques, qui se discutent au cas par cas.

4. Scores d'efficacité thérapeutique

Afin de juger de l'efficacité du traitement, l'OFSEP recommande d'effectuer annuellement une évaluation clinique et une IRM cérébrale, et tous les 3 ans une IRM médullaire. Ces imageries sont comparées à l'IRM dite de « re-baseline » (IRM cérébrale et médullaire réalisées lorsque le traitement a atteint sa pleine efficacité, ou par convention 4 à 6 mois après son initiation).

Des scores d'efficacité thérapeutique ont été développés, notamment les scores de **Rio modifié** (43) et de **Sormani-MAGNIMS** (44). Ces scores ont été principalement étudiés dans des cohortes de patients traités par interférons β , ce qui limite leur utilisation en pratique courante.

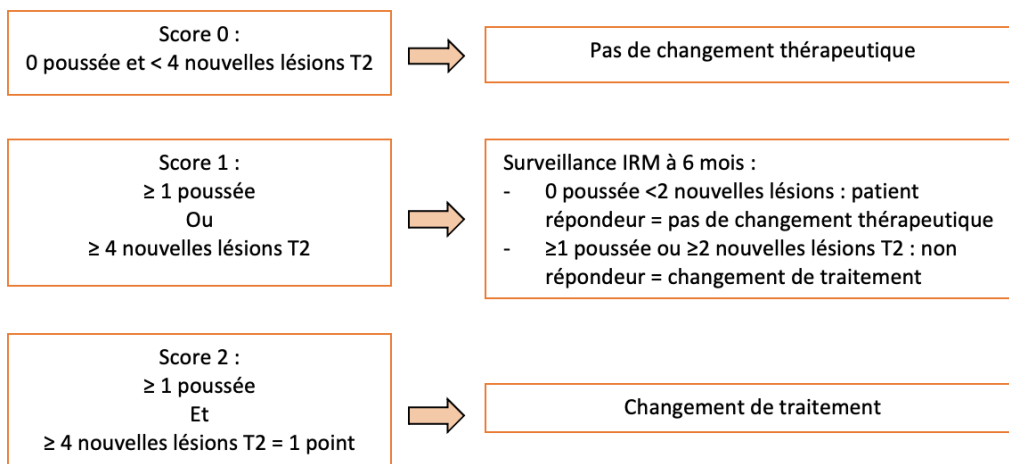


Figure 33 : Score de Rio modifié (43)

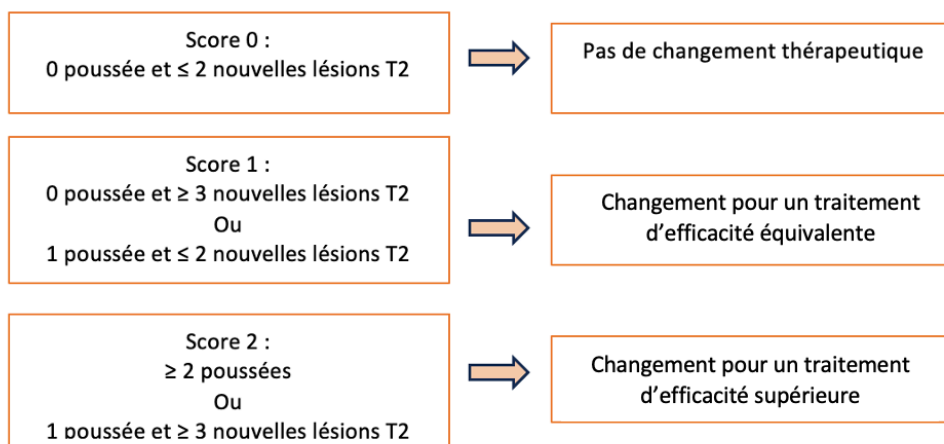


Figure 14: Score de Sormani-MAGNIMS (44)

Les progrès dans le domaine des thérapeutiques font émerger le concept de NEDA (non evidence of disease activity) ou d'une maladie inflammatoire non active comme principal objectif du traitement des SEP de forme RR.

En pratique courante l'objectif est donc celui du **NEDA-3**, qui repose sur 3 paramètres :

- L'absence de poussée
- L'absence d'aggravation du handicap (score EDSS)
- La stabilité de l'IRM : aucune nouvelle lésion ni lésion rehaussée après injection de produit de contraste

Le **NEDA-4** (45) est le score le plus employé dans la littérature. Ce score comporte les 3 paramètres du NEDA-3 auxquels s'ajoute l'absence de progression de l'atrophie cérébrale (<0.4% du taux annualisé de perte de volume cérébral). De par la nécessité de séquence de morphométrie, son utilisation en pratique courante est limitée.

5. Problématique

Au cours d'une étude menée en 2019 par Sacca et al., chez des patients atteints d'une SEP RR et traités par un traitement d'efficacité modérée, la moitié changeait de traitement dans les 3 ans suivant son instauration, principalement pour cause d'inefficacité (46). Toutefois, nous savons que certains patients restent contrôlés durant plusieurs années sous traitement d'efficacité modérée.

Il est démontré que l'utilisation précoce d'un traitement de haute efficacité est associée à une diminution du TAP et à un ralentissement de la progression du handicap en comparaison aux traitements d'efficacité modérée (42). Néanmoins l'exposition à ces traitements sur le long terme fait courir des risques d'effets indésirables potentiellement graves, notamment sur le plan infectieux.

Se pose donc question de procéder à une sélection méticuleuse des patients, afin de prévenir toute exposition inutile à des effets indésirables graves, pour ceux dont l'évolution de la maladie pourrait s'avérer favorable et contrôlée sous traitement d'efficacité modérée.

Malgré la meilleure connaissance des facteurs de mauvais pronostic, il demeure complexe d'établir des critères précis pour justifier l'initiation d'un traitement de haute efficacité, parfois à l'encontre de l'AMM. (*Combien de critères de mauvais pronostic faut-il ? Est-ce que certains critères sont plus prédictifs que d'autres d'un échec thérapeutique des traitements d'efficacité modérée ? etc...*).

II. OBJECTIF DE L'ETUDE

L'objectif principal de notre travail est de déterminer les caractéristiques initiales prédictives d'un échec des traitements d'efficacité modérée de façon précoce dans les 3 premières années dans une cohorte rouennaise de patients atteints de sclérose en plaques de forme récurrente-rémittente.

III. MATERIEL ET METHODES

A. Recueil des données

Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective monocentrique au sein du CHU de Rouen, à partir du registre EDMUS (standardized European Database for Multiple Sclerosis).

Nous avons recueilli les données des patients atteints d'une sclérose en plaques rémittente-récurrente diagnostiquée entre janvier 2010 et juin 2021. Seuls les patients disposant d'un suivi d'au moins 3 ans ont été pris en compte pour l'analyse.

La collecte des données est organisée lors des visites de suivi de routine. Elle comprend des variables démographiques, ainsi que des données concernant le suivi clinique et radiologique. Des compléments d'informations cliniques et d'imageries ont été recueillies sur les comptes rendus de consultation et sur le logiciel d'imagerie PACS du CHU de Rouen.

B. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion sont :

- Diagnostic de SEP de forme récurrente/rémittente
- Patient traité initialement par un traitement d'efficacité modérée

Les critères de non inclusion :

- Patient ayant un diagnostic de SEP infirmé (ex : maladie du spectre NMO ou MOG)

Les critères d'exclusion sont :

- Données de suivi manquantes (clinique ou d'imagerie)
- Durée de suivi insuffisante (< 3 ans) : perdu de vue, suivi dans un autre centre hospitalier
- Arrêt de traitement dans les 3 ans pour cause d'intolérance ou de convenance personnelle

C. Critère de jugement principal

Notre critère de jugement principal est la survenue d'un échec thérapeutique suivant les 3 ans d'initiation du traitement.

Les patients étaient considérés en échec thérapeutique :

- Si le neurologue traitant avait jugé le traitement de fond inefficace
- Ou si malgré une administration correcte et optimale du traitement, notre réévaluation des dossiers médicaux révélait des signes de non-réponse (survenue d'une nouvelle poussée (activité clinique) et/ou, ≥ 3 nouvelles lésions à l'IRM cérébrale annuelle (activité radiologique)).

D. Données recueillies

Nous avons recueilli pour chaque patient, au moment du diagnostic :

- Des données démographiques : âge, sexe

- Des données cliniques : date du début de la maladie, score EDSS (Expanded Disability Status Scale), nombre de poussée(s) clinique(s) au cours de l'année précédant le diagnostic
- Des données d'imagerie : nombre et localisation des lésions, nombre de black holes, nombre de lésion(s) réhaussée(s) par le gadolinium
- Des données biologiques : présence de bandes oligoclonales lors de l'analyse du LCS

Nous avons recueilli lors du suivi :

- Date de début et de fin du traitement
- Cause d'arrêt du traitement, et auquel cas la nouvelle molécule choisie
- La survenue de nouvelle(s) poussée(s) clinique(s) ou de lésion(s) à l'imagerie cérébrale

E. Analyses statistiques

Les variables quantitatives sont exprimées sous forme de moyenne \pm écart-type (ET) ou médiane (intervalle interquartile, IQR).

Les variables qualitatives sont exprimées sous forme d'effectifs (pourcentages).

Des analyses statistiques bivariées ont été dans un premier temps réalisées pour étudier la relation entre les facteurs potentiels de risque d'échec précoce des traitements d'efficacité modérée. Le test du Chi² ou le test exact de Fisher a été utilisé pour tester le lien entre la variable succès/échec précoce des traitements d'efficacité modérée et les facteurs qualitatifs (sexe, nombre de poussée(s) dans l'année précédant l'initiation du traitement, le type de poussée antérieure, le score EDSS initial, le nombre de lésions à l'étage encéphalique, la présence de lésions médullaires, la topographie des lésions médullaires, le nombre de lésions corticales et juxta-corticales, la présence de lésions sous-tentorielles, la présence de black holes, le nombre de lésions gadolinium, et la présence de BOC) et le test de Student a été utilisé pour tester le lien entre la variable succès/échec précoce des traitements d'efficacité modérée et les facteurs quantitatifs (âge).

Les facteurs associés à la variable succès/échec précoce des traitements d'efficacité modérée avec un niveau de signification inférieur à 0,05 en analyse bivariée ont été inclus dans un

modèle de régression logistique. Les variables avec trop de données manquantes n'ont pas été introduites dans le modèle multivarié (présence de lésions gadolinium).

Les variables décrites dans la littérature comme facteurs significatifs d'échec de traitement d'efficacité modérée ont également été introduites dans le modèle multivarié même si la relation dans notre population n'était pas significative.

Cette analyse multivariée permet de prendre en compte les facteurs de confusion.

Les résultats sont présentés sous forme d'odds ratio (OR) avec leurs intervalles de confiance à 95%. Les variables dont le p est inférieur à 0.05 en multivariée sont considérées comme significatives.

Pour vérifier la bonne adéquation du modèle de régression logistique, la capacité discriminante du modèle et la calibration du modèle (test d'Hosmer et Lemeshow) ont été évaluées. La capacité du modèle retenu pour l'analyse multivariée à séparer les patients en échec de traitement des patients en réussite de traitement est plutôt faible pour l'ensemble des patients (AUC = 0,70 IC95% = [0,61 ; 0,79]). L'adéquation du modèle est bien vérifiée par le test d'Hosmer et Lemeshow, puisqu'un résultat non significatif de ce test est en faveur d'un bon ajustement du modèle aux observations.

Echec vs Réussite	Aire sous la courbe ROC		Test d'Hosmer et Lemeshow
	AUC	IC 95%	p
Ensemble des patients	0,70	[0,61 ; 0,79]	0,2077

Une analyse descriptive a été réalisée afin d'évaluer l'effet cumulatif de ces facteurs sur la probabilité d'échec thérapeutique. Les variables sélectionnées pour l'analyse ont été retenues en raison de leur significativité observée dans notre étude et décrites dans la littérature. Le risque d'échec thérapeutique en fonction du nombre de facteurs présents a été calculé et exprimé en pourcentage.

IV. RESULTATS

A. Flow chart

La recherche des dossiers dans EDMUS a permis d'identifier au CHU de Rouen, 290 patients atteints d'une sclérose en plaques pour lesquels un traitement d'efficacité modérée a été débuté en première ligne entre janvier 2010 et juin 2021. 1 patient avait un diagnostic final de neuro-myélite optique, et n'a donc pas été inclus dans l'analyse.

Concernant les 289 patients éligibles :

- 83 patients ont interrompu le traitement pour intolérance ou convenance personnelle (*par exemple : projet de grossesse*), soit environ 29%.
- 93 patients ont eu une absence d'efficacité dans les 3 ans suivant l'instauration du traitement, soit environ 32% d'échecs thérapeutiques précoces.
- 113 patients ont maintenu le traitement de fond pendant les 3 premières années, en étant libre d'activité clinique ou radiologique de la maladie, soit environ 39%.

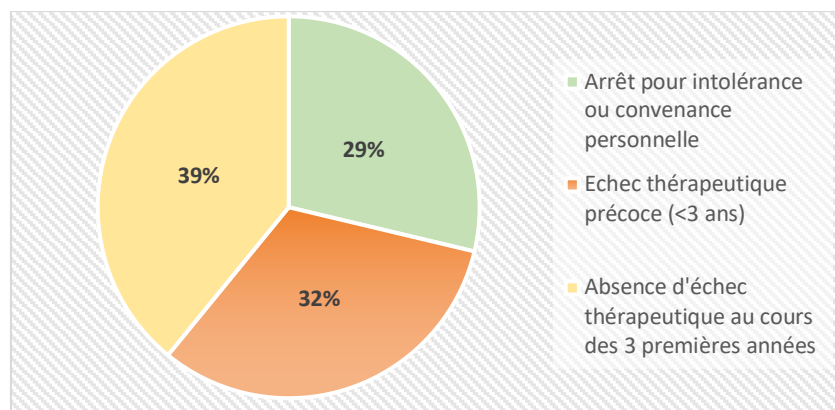


Figure 15: Répartition des patients au sein de la population éligible

Ont été exclus de l'analyse finale :

- 83 patients ayant interrompu le traitement au cours des 3 premières années d'instauration pour cause d'intolérance ou de convenance personnelle (ex : projet de grossesse).

- 64 patients dont les dossiers n'avaient pas de données suffisantes pour être analysés (*pas d'accès aux imageries, données cliniques manquantes*).
- 7 patients ayant eu un suivi au CHU de Rouen insuffisant (< 3 ans).

135 patients ont été inclus dans notre étude : 67 patients dans le groupe « échec thérapeutique précoce » (< 3 ans) et 68 patients dans le groupe « absence d'échec thérapeutique précoce », c'est-à-dire ceux ayant eu une maladie stable durant les 3 premières années de traitement.

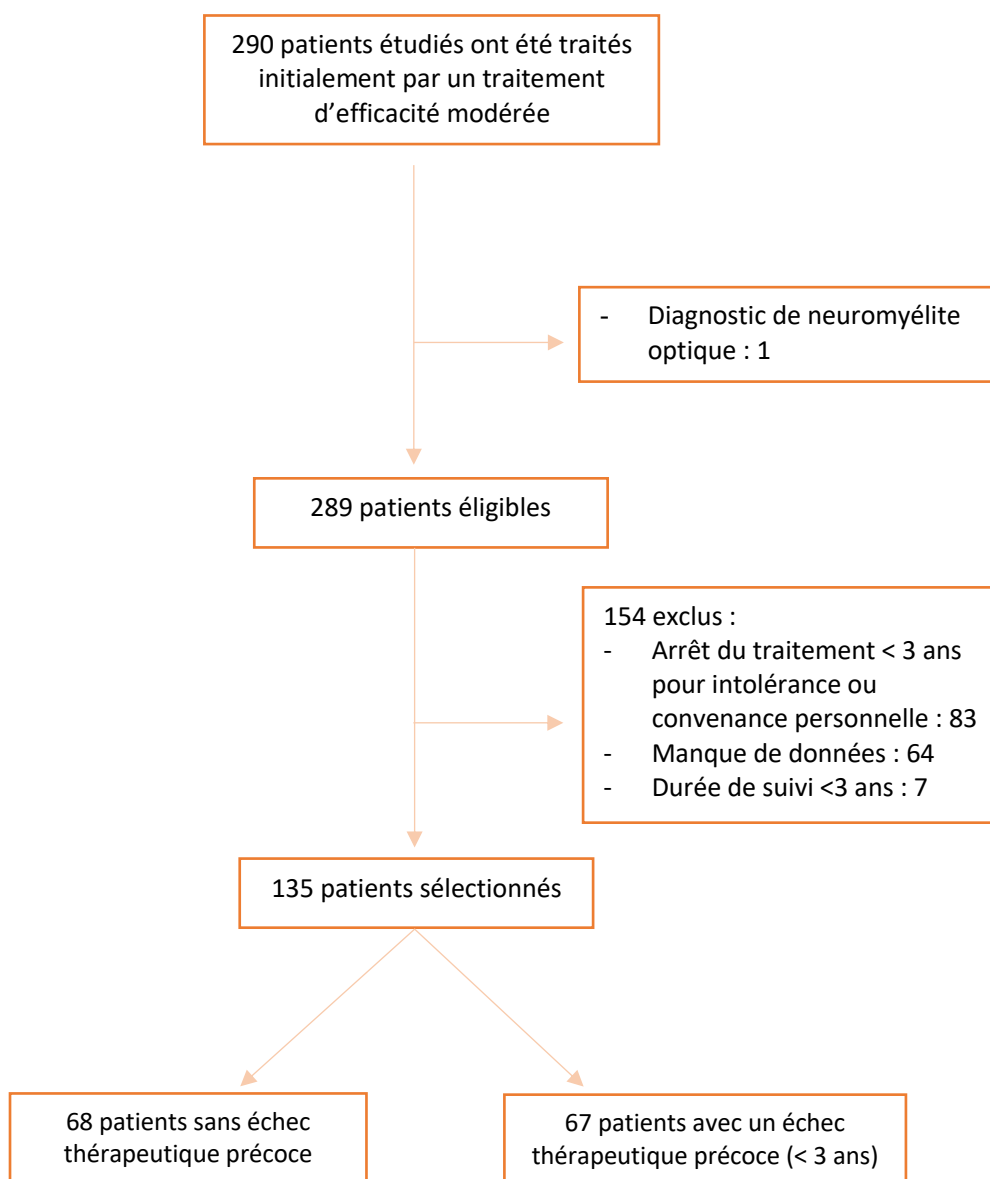


Figure 16 : Flow chart

B. Caractéristiques des patients à l'inclusion

Concernant les caractéristiques démographiques des patients :

Notre population globale est composée de 85 femmes soit 63% et de 50 hommes soit 37%, sans différence significative entre les groupes ($p=0.67$).

L'âge moyen au diagnostic est de 32.8 ans, allant de 9 à 61 ans. Nous remarquons une différence de moyenne d'âge entre les groupes ($p=0.0001$). Tel que l'illustre la Figure 15, la médiane d'âge du groupe « absence d'échec thérapeutique précoce » est supérieure à celle du groupe « échec thérapeutique précoce », respectivement 35 vs 29.

	Total (n=135)	Échec thérapeutique précoce (n=67)	Absence d'échec thérapeutique précoce (n=68)	Valeur de p
Age, moyenne \pm EC	32,8 \pm 11,3	29 \pm 8.23	36.46 \pm 12.63	0.0001
Sexe				0.67
Femme	85 (63.0%)	41 (61.2%)	44 (64.7%)	
Homme	50 (37.0%)	26 (38.8%)	24 (35.3%)	

Tableau II : Caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion

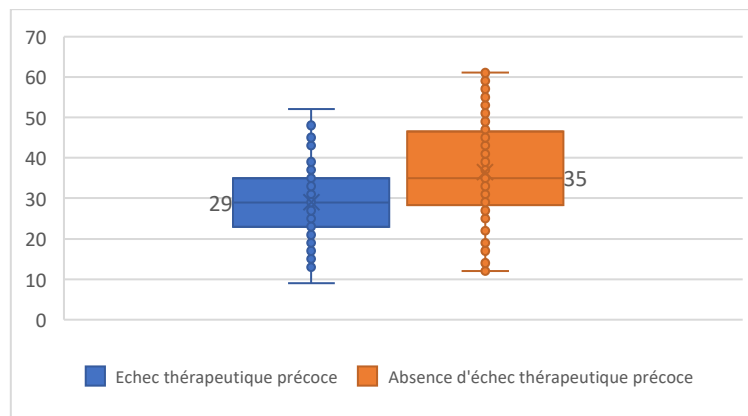


Figure 17 : Âge des patients au diagnostic au sein des 2 groupes

Concernant les thérapeutiques :

La répartition des différentes molécules thérapeutiques au sein des deux groupes était comparable ($p=0.20$).

Parmi les patients ayant présenté un échec thérapeutique précoce dans les 3 premières années suivant l'instauration du traitement, 50 patients (74.6%) ont présenté une activité radiologique et 42 patients (62.7%) ont présenté une activité clinique. Il est à noter que 17 patients (25.4%) ont présenté une activité clinique sans activité radiologique et 24 patients (35.8%) ont présenté une activité radiologique sans activité clinique.

Le délai moyen entre la première poussée de SEP et l'instauration d'un traitement de fond, est comparable entre les deux groupes ($p= 0.88$).

	Total (n=135)	Échec thérapeutique précoce (n=67)	Absence d'échec thérapeutique précoce (n=68)	Valeur de p
Traitements de fond				0.20
Interférons	33 (23.7%)	20 (29.8%)	12 (17.7%)	
Acétate de glatiramère	34 (25.2%)	18 (26.9%)	16 (23.5%)	
Teriflunomide	36 (26.7%)	17 (25.4%)	19 (27.9%)	
Diméthylfumarate	33 (24.4%)	12 (17.9%)	21 (30.9%)	
Délai d'instauration (mois), moyenne +/- EC	8.59 ± 9.58	8.46 ± 10	8.7 ± 8.9	0.88

Tableau III : Traitements de fond des patients à l'inclusion

Concernant les caractéristiques cliniques des patients :

25.9% des patients avaient présenté au moins 2 poussées dans l'année précédant l'initiation du traitement de fond, sans différence significative entre les groupes ($p= 0.15$). La moyenne de poussée dans l'année précédant l'initiation du traitement était de 1.4 dans le groupe avec « échec thérapeutique précoce » et 1.2 dans le groupe « absence d'échec thérapeutique précoce » ($p=0.08$).

Les poussées cliniques les plus fréquentes étaient des poussées sensitives, motrices et des neuropathies optiques rétro-bulbaires.

La moyenne du score EDSS était de 1 au sein des deux groupes ($p=0.52$). 28.9% des patients présentaient un score EDSS ≥ 2 au diagnostic, sans différence significative entre les groupes ($p=0.61$).

	Total (n=135)	Échec thérapeutique précoce (n=67)	Absence d'échec thérapeutique précoce (n=68)	Valeur de p
Poussée dans l'année précédant l'initiation du traitement, moyenne \pm EC	1.28 (0.5)	1.4 (0.6)	1.2 (0.4)	0.08
Nombre de poussée dans l'année précédant le traitement				0.15
<2	100 (74.1%)	46 (68.7%)	54 (79.4%)	
\geq 2	35 (25.9%)	21 (31.3%)	14 (20.6%)	
Type de poussé(s) antérieure(s)				
Motrice	33 (24.4%)	16 (23.9%)	17 (25.0%)	0.88
Sensitive	72 (53.3%)	44 (65.7%)	28 (41.2%)	0.13
Vestibulaire/Cérébelleuse	14 (10.4%)	7 (10.4%)	7 (10.3%)	0.98
Oculomotrice	11 (8.1%)	4 (5.9%)	7 (10.3%)	0.36
NORB	33 (24.3%)	12 (17.9%)	21 (30.9%)	0.23
EDSS, moyenne \pm EC	1.03 (1.29)	1.0 (1.3)	1.0 (1.2)	0.52
EDSS initial				0.61
<2	96 (71.1%)	49 (73.1%)	47 (69.1%)	
\geq 2	39 (28.9%)	18 (26.9%)	21 (30.9%)	

Tableau IV : Caractéristiques cliniques des patients à l'inclusion

Examens paracliniques :

Sur les 135 IRM cérébrales réalisées avant l'instauration du traitement il existait plus de 10 hypersignaux T2 chez 43.7% des patients, sans différence significative entre les groupes ($p=0.62$).

Parmi les 87 patients ayant eu une IRM médullaire au diagnostic, 76,1% présentaient des lésions en hypersignal T2 : 85.7% dans le groupe « échec thérapeutique précoce » et 67.4% dans le groupe « absence d'échec thérapeutique précoce » ($p = 0.044$). On remarque plus de lésions médullaires thoraco-lombaire dans le groupe d'échec thérapeutique ($p = 0.012$).

20% (n = 27) des patients avaient au moins 5 lésions corticales ou juxta-corticales : 26.9% (n =18) dans le groupe « échec thérapeutique précoce » et 13.2% (n = 9) dans le groupe « absence d'échec thérapeutique précoce » ($p = 0.048$).

Parmi les 129 patients ayant eu une injection de gadolinium au diagnostic, 18.6% (n = 24) des patients avaient \geq 3 lésions réhaussées par le gadolinium : 27% (n = 17) dans le groupe « échec thérapeutique précoce », 10.6% (n = 7) dans le groupe « absence d'échec thérapeutique précoce » ($p=0.017$).

Parmi les 75 patients ayant eu une ponction lombaire, 84% présentaient des bandes oligoclonales, sans différence significative entre les groupes ($p=0.537$).

	Total	Échec thérapeutique précoce	Absence d'échec thérapeutique précoce	Valeur de p
Nombre de lésions à l'étage encéphalique	n =135	n =67	n =68	0.62
<10	76 (56.3%)	35 (52.2%)	41(60.3%)	
Entre 10 et 19	32 (26.7%)	20 (29.9%)	16 (23.5%)	
≥20	27 (17.0%)	12 (17.9%)	11 (16.2%)	
Présence de lésions médullaires	n =88	n =42	n =46	0.044
Non	21 (23.9%)	6 (14.3%)	15 (32.6%)	
Oui	67 (76.1%)	36 (85.7%)	31 (67.4%)	
Topographie des lésions médullaires	n =67	n =36	n =31	
Cervicale	60 (89.6%)	30 (83.3%)	30 (96.7%)	0.11
Thoraco-lombaire	41 (61.2%)	27 (75.0%)	14 (45.2%)	0.012
Nombre de lésions corticales et/ou juxta-corticales	n =135	n =67	n =68	0.048
<5	108 (80.0%)	49 (73.1%)	59 (86.8%)	
≥5	27 (20.0%)	18 (26.9%)	9 (13.2%)	
Présence de lésions sous-tentorielles	n =135	n =67	n =68	0.43
Non	72 (53.3%)	38 (56.7%)	34 (50%)	
Oui	63 (46.7%)	29 (43.3%)	34 (50%)	
Présence de « black holes »	n =135	n =67	n =68	0.95
Non	89 (65.9%)	44 (65.7%)	45 (66.2%)	
Oui	46 (34.1%)	23 (34.3%)	23 (33.8%)	
Nombre de lésions gadolinium	n =129	n =63	n =66	0.017
<3	105 (81.4%)	46 (73.0%)	59 (89.4%)	
≥3	24 (18.6%)	17 (27.0%)	7 (10.6%)	
Présence de bandes oligoclonales	n =75	n =31	n =44	0.537
Non	12 (16.0%)	6 (19.4%)	6 (13.6%)	
Oui	63 (84.0%)	25 (80.6%)	38 (86.4%)	

Tableau V : Caractéristiques paracliniques des patients à l'inclusion

C. Analyse multivariée

Caractéristiques des patients	Nombre	%	OR	[IC 95 %]	Valeur de p
Age (n=135)					
Moyenne (écart-type)	32.8 (11.3)		1		
Médiane [Q1 ; Q3]	32.0 [25,0 ; 39,0]		0.94	[0,91 ; 0,98]	0,0014*
Nombre de lésions corticales et/ou juxta-corticales (n= 135)					
< 5	108	80	1		
≥ 5	27	20	1.55	[0,60 ; 4,04]	0,3663
EDSS initial (n=135)					
<2	96	71.1	1		
≥ 2	39	28.9	0.77	[0,34 ; 1,73]	0,5220
Nombre de poussée(s) antérieure(s) (n= 135)					
< 2	100	74.1	1		
≥ 2	35	25.9	1.70	[0,74 ; 3,91]	0,2142

* : <0,05 modèle de régression logistique

Tableau VI : Facteurs pronostiques de l'échec du traitement

En analyse multivariée, l'âge jeune (OR = 0.94 [0,91-0,98]) est significativement associé à un échec thérapeutique précoce. La probabilité d'une personne de 40 ans d'être en échec de traitement est 60% inférieure à celle d'une personne de 25 ans.

Le nombre de lésion(s) corticale(s)/juxta-corticale(s), l'EDSS initial et le nombre de poussée(s) au cours de l'année précédente sont des variables qui ne se sont pas révélées significatives en analyse multivariée.

D. Effet cumulatif des facteurs de risque

Nous avons évalué l'influence cumulative de ces facteurs de risque sur le risque d'échec thérapeutique précoce. Les variables étudiées ont été : l'âge < 26 ans, la présence de ≥ 1 lésion médullaire, la présence de ≥ 5 lésions corticales et/ou juxta-corticales et la présence de ≥ 3 lésions rehaussées par le gadolinium.

Au sein de notre population d'étude :

- Avec 1 seul facteur de risque, le risque estimé d'échec thérapeutique est de 47.06%
- Avec 2 facteurs de risque, le risque estimé d'échec thérapeutique est de 53.12%
- Avec 3 facteurs de risque, le risque estimé d'échec thérapeutique est de **88.89%**
- Avec 4 facteurs de risque, le risque estimé d'échec thérapeutique est de **100%**

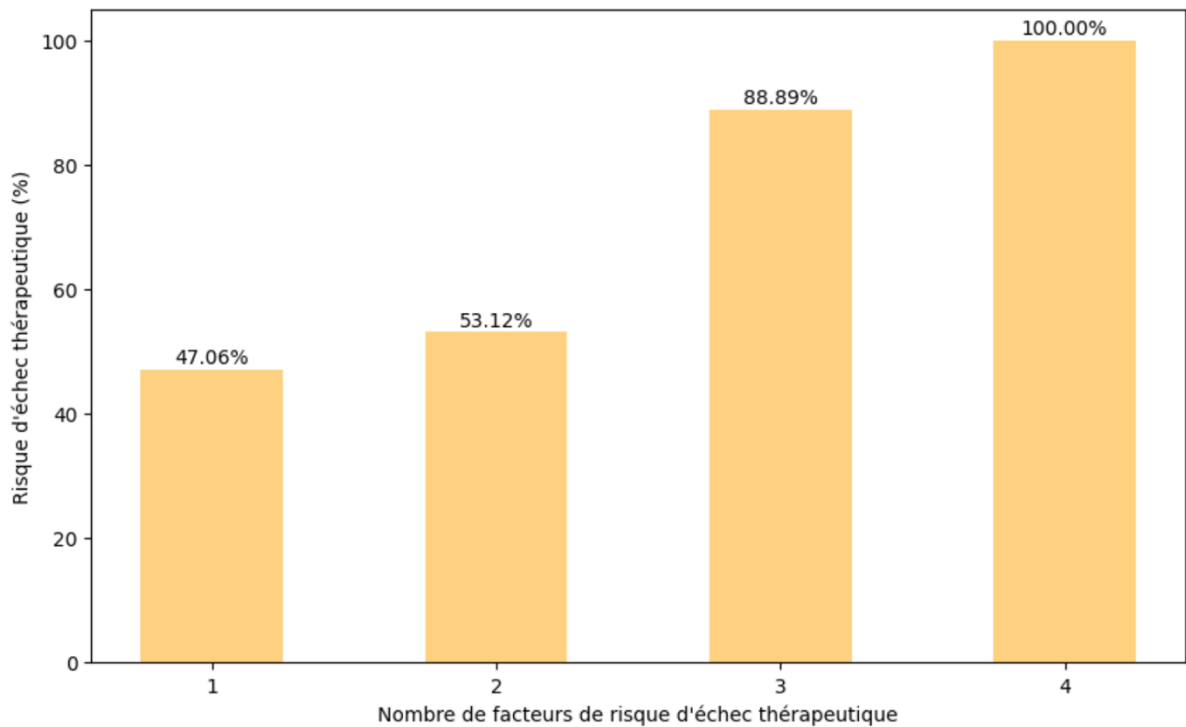


Figure 18 : Risque d'échec thérapeutique en fonction du nombre de facteurs de risque au sein de notre cohorte rouennaise. Les facteurs de risque étudiés sont : l'âge < 26 ans, la présence de ≥ 1 lésion médullaire, la présence de ≥ 5 lésions corticales et/ou juxta-corticales et la présence de ≥ 3 lésions rehaussées par le gadolinium.

V. DISCUSSION

L'objectif principal de notre travail était d'identifier les facteurs prédictifs d'un échec précoce des traitements d'efficacité modérée chez les patients atteints de SEP RR.

Le taux d'échec thérapeutique au cours des 3 premières années de traitement était de 32% contre 23.5% dans la littérature (47).

En analyse univariée, les facteurs prédictifs d'échec précoce des traitements d'efficacité modérée étaient un jeune âge au diagnostic ($p = 0.001$), la présence sur les IRM initiales de

lésion(s) médullaire(s) ($p= 0.044$), particulièrement de topographie thoracique(s) et/ou lombaire(s) ($p= 0.012$), l'existence de ≥ 5 lésions juxta-corticales et/ou corticales ($p= 0.048$) et de ≥ 3 lésions réhaussées par le gadolinium ($p= 0.017$).

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative sur les variables suivantes : sexe, nombre de poussée(s) dans l'année précédant le diagnostic, score EDSS, nombre de lésions à l'étage encéphalique, présence de lésion(s) sous-tentorielle(s), présence de « black holes », présence de bandes oligoclonales.

En analyse multivariée, le seul facteur prédictif d'échec précoce des traitements d'efficacité modérée retenu était le jeune âge. Les autres variables n'étaient pas significatives dans le modèle de régression logistique.

A. Facteurs prédictifs d'échec thérapeutique

Notre étude, axée sur les caractéristiques de base à l'initiation du traitement, a identifié plusieurs facteurs prédictifs d'échec précoce des traitements d'efficacité modérée.

L'âge jeune au diagnostic était fortement associé à un échec précoce du traitement. Pour chaque année d'âge en plus, la probabilité d'échec du traitement diminue de 6% (1,0 – 0,94). Ce résultat concorde avec les données de la littérature, qui identifient notamment comme facteur prédictif d'échec des traitements d'efficacité modérée un âge < 26 ans dans une étude française d'Ayrignac et un âge < 35 ans dans une étude italienne de Saccà (46–48).

Ce résultat peut être expliqué par le fait que les jeunes patients atteints de SEP sont souvent au début de leur maladie où la réponse inflammatoire est particulièrement active. En revanche, les patients plus âgés pourraient avoir une activité inflammatoire réduite.

Notre étude a également suggéré que la présence sur les IRM initiales de **lésions réhaussées par le gadolinium** (avec un cut-off à 3), ou de **lésion(s) médullaire(s)** étaient associées à un risque d'échec précoce des MET. Il est à noter que ces variables n'ont pas été incluses dans l'analyse multivariée, du fait d'un manque de données significatif concernant les lésions médullaires. Par ailleurs un lien potentiel entre les lésions réhaussées par le gadolinium et la

localisation des lésions corticales est possible (covariables), induisant un certain biais, expliquant la non inclusion de cette variable dans l'analyse multivariée.

Les lésions médullaires et les lésions réhaussées par le gadolinium sont reconnues comme étant associées à une progression plus rapide de la maladie et à une aggravation du handicap physique, pouvant expliquer ce résultat (49).

Dans l'étude de Sacca et al., la présence de lésions médullaires est également identifiée comme une variable prédictive d'échec des MET (46,47). La présence de lésion gadolinium était fortement associée au changement thérapeutique dans l'étude d'Ayrignac et al., mais en raison de sa forte relation avec l'âge des patients (les patients qui avaient des lésions gadolinium étaient plus jeunes), l'association ne persistait pas lorsque l'âge était ajouté comme covariable (47).

L'existence d'au moins **5 lésions juxta-corticales et/ou corticales** était associé à un risque d'échec précoce des MET. Cependant, ce résultat n'a pas été confirmé dans le modèle de régression logistique, probablement du fait d'un manque de puissance statistique.

Aucune étude antérieure n'a étudié le rôle spécifique des lésions juxta-corticales et/ou corticales comme facteur prédictif d'échec thérapeutique. Cependant il a été démontré que les lésions corticales sont corrélées à la progression du handicap physique et au déclin cognitif (50).

Nous n'avons pas observé de différence significative en termes d'échec précoce des traitements d'efficacité modérée et les variables cliniques suivantes : sexe, nombre de poussée(s) dans l'année précédant le diagnostic et le score EDSS initial. La survenue **d'au moins 2 poussées dans l'année précédant le diagnostic**, et un score **EDSS \geq 2** au moment du diagnostic sont des indicateurs reconnus dans littérature comme augmentant le risque d'échec thérapeutique précoce (46,47). Ces facteurs reflètent une activité inflammatoire élevée de la maladie, souvent associée à une réponse moins favorable aux traitements. Il est possible que le faible effectif de patients dans notre étude et le manque de puissance qui en résulte soient en partie à l'origine de ce résultat.

Nos résultats suggèrent que l'absence de sévérité clinique initiale (EDSS < 2) ne doit pas être interprétée à tort comme un facteur de bon pronostic puisqu'aucune différence significative n'a été observée entre les 2 groupes.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative en termes d'échec des MET et les variables suivantes :

- Le **nombre de lésions à l'étage encéphalique**. En cohérence avec les résultats de Ayrignac et al., qui l'expliquent par le fait que les lésions encéphaliques sont plus étroitement associées au handicap physique à long terme qu'à une activité de la maladie à court terme (et donc à la probabilité d'échec thérapeutique) (47).
- La **présence de lésions sous-tentorielles**. Ces lésions sont souvent associées à des formes plus agressives, avec une progression plus rapide de la maladie, ce qui pourrait indiquer un risque plus important d'échec thérapeutique (51). La faible puissance de notre étude pourrait expliquer l'absence d'une telle association significative dans notre étude.
- La **présence de « black holes »**. Les BH sont indicatifs des dommages irréversibles, tels que la perte axonale et la gliose. Contrairement aux lésions réhaussées par le gadolinium, les BH sont plus représentatifs des dommages accumulés que de l'inflammation en cours, ce qui limite leur capacité à prédire la réponse aux traitements.
- La **présence de bandes oligoclonales** dans le LCS. Seuls 75 patients avaient eu une ponction lombaire au diagnostic, et parmi eux 84% présentaient des BOC. Les BOC sont présentes chez plus de 90% des patients atteints de SEP, mais elles sont aussi trouvées dans d'autres affections neurologiques inflammatoires. Elles indiquent une inflammation chronique dans le SNC, mais ne renseignent pas sur la sévérité, la progression ou la réponse au traitement.

B. Choix du traitement de fond

Nous avons réalisé cette étude avec l'intention de mettre en évidence des facteurs prédictifs d'échec précoce des MET, permettant ainsi de mieux cibler les patients nécessitant un HET d'emblée.

Le choix du traitement de fond engage toujours une prise de risque, car il est impossible d'établir avec certitude le pronostic des patients atteints de SEP.

De plus en plus d'études suggèrent l'instauration d'un HET d'emblée (42,52). Les HET sont associés à des profils de sécurité plus complexes, à des exigences de surveillance et pour la plupart d'entre eux à la nécessité d'une instauration hospitalière. Bien que les résultats des données de sécurité récentes montrent que les fréquences annuelles d'effets indésirables restent faibles, le recul manque encore pour connaître leur profil de sécurité à long terme (53,54).

Comme l'ont suggéré les études de Sacca et Ayrignac, certains patients présentent un risque plus élevé d'échec thérapeutique des MET, ce qui suggère que cette population devrait se voir un proposer un HET d'emblée.

L'âge jeune est identifié comme étant un facteur prédictif d'échec des MET (< 26 ans dans l'étude de Ayrignac, < 35 ans dans l'étude de Sacca). Cependant, il ne suffit pas pour guider seul la décision thérapeutique qui doit être intégrée à une évaluation plus globale pour adapter le traitement au mieux à chaque patient.

L'étude de Ayrignac et al. a montré que la présence d'au moins 3 facteurs parmi : un âge jeune (< 26 ans), un EDDS ≥ 2 , la présence de lésions rehaussées par le gadolinium et ≥ 2 poussées au cours de l'année précédant l'initiation du traitement, augmentent le risque relatif d'échec thérapeutique de près de 50% (47).

Dans notre étude, nous avons observé l'effet cumulatif de certains facteurs de risque sur la probabilité de non-réponse au traitement. Les facteurs de risque sélectionnés pour l'analyse sont ceux qui ont été statistiquement significatifs lors de l'analyse bivariée : âge < 26 ans, la présence de ≥ 1 lésion médullaire, la présence de ≥ 5 lésions corticales et/ou juxta-corticales et la présence de ≥ 3 lésions rehaussées par le gadolinium.

Les résultats montrent une corrélation entre le nombre de facteurs et le risque d'échec thérapeutique précoce. La présence de ≥ 3 facteurs de risque est fortement associée à un échec précoce des traitements d'efficacité modérée, soulignant l'intérêt de la recherche initiale de ces critères dans la prédiction de l'efficacité du traitement.

Il paraît délicat de proposer des recommandations précises sur les données issues de cette seule cohorte rétrospective de faible effectif. Néanmoins, au travers de cette étude et des

données de la littérature, nous proposons l'instauration d'un traitement de haute efficacité d'emblée chez les patients présentant ≥ 3 critères parmi les suivants :

- Age jeune (< 26 ans comme suggéré dans l'étude d'Ayrignac)
- ≥ 5 lésions juxta-corticales et/ou corticales
- ≥ 1 lésion médullaire
- ≥ 1 lésion rehaussée par le gadolinium

Dans notre étude nous avons considéré la présence de ≥ 3 lésions rehaussées par le gadolinium comme seuil de significativité. Toutefois, afin de simplifier ce critère et en accord avec la littérature (47), nous proposons de retenir comme seuil la présence de ≥ 1 lésion rehaussée par le gadolinium.

Nous proposons cette approche, tout en soulignant l'importance d'adapter les décisions thérapeutiques à chaque patient, en fonction de ses caractéristiques individuelles.

C. Forces de l'étude

Cette étude aborde un questionnement pertinent auquel nous sommes fréquemment confrontés en pratique clinique. Bien que de nombreux facteurs de mauvais pronostics soient décrits depuis plusieurs années dans la littérature, peu d'études se sont intéressées aux facteurs de mauvais pronostics d'échec thérapeutique des traitements d'efficacité modérée. Ainsi, il subsiste de nombreuses interrogations sur l'indication des traitements de haute efficacité en première intention.

D. Limites de l'étude

Le faible effectif de patients inclus dans notre étude peut engendrer un manque de puissance. Sur les 289 patients diagnostiqués d'une SEP RR chez qui un traitement d'efficacité modérée a été instauré en première intention, seul 135 patients ont été inclus dans notre analyse. Ceci s'explique en grande partie du fait d'un manque de données cliniques et/ou d'accès aux

imageries cérébrales. En effet, de nombreux patients ont effectué leurs imageries en dehors du CHU de Rouen limitant notre accès à ces données.

Ensuite, au sein de notre analyse, de nombreux patients n'ont pas réalisé d'imagerie médullaire, entraînant un manque de données pour cette variable spécifique. Cela a limité notre capacité à évaluer pleinement son impact et à tirer des conclusions précises à ce sujet.

D'autre part, notre étude étant rétrospective, il convient de prendre en compte la possibilité d'un biais d'information. En effet, les données récupérées au sein du logiciel EDMUS et des dossiers numériques du CHU de Rouen peuvent être incomplètes ou incorrectes. De même, nous manquons d'informations concernant l'observance thérapeutique, or une mauvaise observance des patients peut réduire l'efficacité du traitement et ainsi augmenter le risque de nouvelle activité clinique ou radiologique, pouvant conclure à tort en un échec thérapeutique.

De plus le caractère monocentrique de notre étude peut représenter un biais de sélection, pouvant affecter la représentativité de notre population et ainsi limiter la généralisation de nos résultats.

E. Perspectives

A l'heure actuelle il est difficile de prédire avec précision le pronostic et la réponse au traitement au début de la maladie pour un patient donné.

Actuellement en France, un projet d'outils d'aide à la décision thérapeutique est en cours de développement, et sera testé en 2025 dans 28 services de neurologie français. Il s'agit du projet PRIMUS (projection in multiple sclerosis) qui a pour but de proposer un traitement personnalisé et adapté à chaque patient atteint d'une SEP en s'aidant de l'intelligence artificielle. Concrètement, il permettra de comparer les données de chaque patient à d'autres patients ayant des caractéristiques similaires (cliniques et d'IRM) mais ayant reçu des

traitements différents, permettant ainsi de choisir le traitement susceptible d'être le plus efficace (55).

Notre étude met en évidence qu'un nombre significatif de patients n'a pas bénéficié d'une IRM médullaire lors du diagnostic. Pourtant, la présence de lésion(s) médullaire(s) est corrélée à un risque d'échec des traitements d'efficacité modérée. Il est donc essentiel de souligner l'importance d'intégrer systématiquement cette imagerie au diagnostic, car elle peut fournir des informations clés pour optimiser les décisions thérapeutiques.

Outre le bon choix du traitement, il est également crucial d'obtenir l'adhésion du patient à celui-ci. La divergence entre la perception de la maladie, souvent peu visible, et la nécessité d'un traitement médicamenteux rend difficile l'acceptation du traitement au rôle préventif plutôt que curatif.

VI. CONCLUSION

Plusieurs facteurs sont associés à un risque d'échec des thérapeutiques d'efficacité modérée et pourraient être intégrés dans le processus décisionnel concernant le choix thérapeutique des patients atteints de SEP.

Des études se sont déjà intéressées à cette problématique et ont permis de mettre en évidence des facteurs de risque d'échec des traitements d'efficacité modérée. Sous réserve d'une validation de nos résultats dans des cohortes plus importantes et des essais randomisés, nous proposons l'instauration d'un traitement de haute efficacité d'emblée chez les patients présentant au moins 3 critères parmi les suivants : âge jeune (< 26 ans), ≥ 5 lésions juxtacorticales et/ou corticales, ≥ 1 lésion médullaire et/ou ≥ 1 lésion rehaussée par le gadolinium. Des études prospectives avec une cohorte plus large seraient nécessaires pour renforcer le niveau de preuve.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Hohlfeld R, Wekerle H. Autoimmune concepts of multiple sclerosis as a basis for selective immunotherapy: From pipe dreams to (therapeutic) pipelines. *Proc Natl Acad Sci USA*. 5 oct 2004;101(suppl_2):14599-606.
2. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *The Lancet*. avr 2018;391(10130):1622-36.
3. Moghaddam VK, Dickerson AS, Bazrafshan E, Seyedhasani SN, Najafi F, Hadei M, et al. Socioeconomic determinants of global distribution of multiple sclerosis: an ecological investigation based on Global Burden of Disease data. *BMC Neurol*. déc 2021;21(1):145.
4. Coyle PK. What Can We Learn from Sex Differences in MS? *JPM*. 7 oct 2021;11(10):1006.
5. Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. Multiple Sclerosis: Current Knowledge and Future Outlook. *Eur Neurol*. 2014;72(3-4):132-41.
6. Vukusic S. Prévenir la sclérose en plaques : un objectif réaliste ? *Revue Neurologique*. nov 2012;168(11):836-45.
7. Stadelmann C, Timmler S, Barrantes-Freer A, Simons M. Myelin in the Central Nervous System: Structure, Function, and Pathology. *Physiological Reviews*. 1 juill 2019;99(3):1381-431.
8. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The Immunopathology of Multiple Sclerosis: An Overview. *Brain Pathology*. avr 2007;17(2):210-8.
9. Wucherpfennig KW, Strominger JL. Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: Viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell*. mars 1995;80(5):695-705.
10. Häusser-Kinzel S, Weber MS. The Role of B Cells and Antibodies in Multiple Sclerosis, Neuromyelitis Optica, and Related Disorders. *Front Immunol*. 8 févr 2019;10:201.
11. Liu R, Du S, Zhao L, Jain S, Sahay K, Rizvanov A, et al. Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target. *Front Immunol*. 23 sept 2022;13:996469.
12. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 15 juill 2014;83(3):278-86.
13. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*. 1 févr 2018;17(2):162-73.

14. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain*. 1 juill 2019;142(7):1858-75.
15. Sahraian MA, Radue EW, Haller S, Kappos L. Black holes in multiple sclerosis: definition, evolution, and clinical correlations: Black holes in MS. *Acta Neurologica Scandinavica*. 10 déc 2009;122(1):1-8.
16. Horakova D, Dwyer MG, Havrdova E, Cox JL, Dolezal O, Bergsland N, et al. Gray matter atrophy and disability progression in patients with early relapsing–remitting multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. juill 2009;282(1-2):112-9.
17. Meaton I, Altokhis A, Allen CM, Clarke MA, Sinnecker T, Meier D, et al. Paramagnetic rims are a promising diagnostic imaging biomarker in multiple sclerosis. *Mult Scler*. déc 2022;28(14):2212-20.
18. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. mai 2019;15(5):287-300.
19. Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, Midgard R, Montalban X, Rieckmann P, et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Euro J of Neurology*. déc 2005;12(12):939-46.
20. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med*. déc 2020;133(12):1380-1390.e2.
21. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. mars 1996;39(3):285-94.
22. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing remitting multiple sclerosis: I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. avr 1993;43(4):655-655.
23. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet*. 7 nov 1998;352(9139):1498-504.
24. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. juill

1995;45(7):1268-76.

25. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 6 oct 2011;365(14):1293-303.

26. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 20 sept 2012;367(12):1098-107.

27. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 20 sept 2012;367(12):1087-97.

28. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, Freedman MS, Havrdová EK, Hennessy B, et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 1 mai 2021;78(5):558.

29. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 19 janv 2017;376(3):221-34.

30. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 6 août 2020;383(6):546-57.

31. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2 mars 2006;354(9):899-910.

32. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*. juin 2014;13(6):545-56.

33. Khatir B, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Kappos L, Montalban X, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *The Lancet Neurology*. juin 2011;10(6):520-9.

34. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, et al. A Placebo Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 4 févr 2010;362(5):416-26.

35. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet*. nov 2012;380(9856):1819-28.
36. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 14 févr 2008;358(7):676-88.
37. Granqvist M, Boremalm M, Poorghobad A, Svenningsson A, Salzer J, Frisell T, et al. Comparative Effectiveness of Rituximab and Other Initial Treatment Choices for Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 1 mars 2018;75(3):320.
38. Muraro PA, Martin R, Mancardi GL, Nicholas R, Sormani MP, Saccardi R. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. juill 2017;13(7):391-405.
39. Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *The Lancet*. déc 2002;360(9350):2018-25.
40. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al. Evidence for a two stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*. 1 juill 2010;133(7):1900-13.
41. Kavaliunas A, Manouchehrinia A, Stawiarz L, Ramanujam R, Agholme J, Hedström AK, et al. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. *Mult Scler*. août 2017;23(9):1233-40.
42. Harding K, Williams O, Willis M, Hrastelj J, Rimmer A, Joseph F, et al. Clinical Outcomes of Escalation vs Early Intensive Disease-Modifying Therapy in Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 1 mai 2019;76(5):536-41.
43. Sormani M, Rio J, Tintorè M, Signori A, Li D, Cornelisse P, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. avr 2013;19(5):605-12.
44. Sormani MP, Gasperini C, Romeo M, Rio J, Calabrese M, Cocco E, et al. Assessing response to interferon- β in a multicenter dataset of patients with MS. *Neurology*. 12 juill 2016;87(2):134-40.
45. Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, Cree BA, Radue EW, Sprenger T, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of ‘no evidence of disease activity’ (NEDA-4) in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. sept 2016;22(10):1297-305.
46. Saccà F, Lanzillo R, Signori A, Maniscalco GT, Signoriello E, Lo Fermo S, et al. Determinants

of therapy switch in multiple sclerosis treatment-naïve patients: A real-life study. *Mult Scler.* août 2019;25(9):1263-72.

47. Ayrignac X, Bigaut K, Pelletier J, De Seze J, Demortiere S, Collongues N, et al. First line treatment failure: Predictive factors in a cohort of 863 Relapsing Remitting MS patients. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* févr 2021;48:102686.

48. Teter B, Agashivala N, Kavak K, Chouhfeh L, Hashmonay R, Weinstock-Guttman B. Characteristics influencing therapy switch behavior after suboptimal response to first-line treatment in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* juin 2014;20(7):830-6.

49. Brownlee WJ, Altmann DR, Prados F, Miszkiel KA, Eshaghi A, Gandini Wheeler-Kingshott CAM, et al. Early imaging predictors of long-term outcomes in relapse-onset multiple sclerosis. *Brain.* 1 août 2019;142(8):2276-87.

50. Calabrese M, Poretto V, Favaretto A, Alessio S, Bernardi V, Romualdi C, et al. Cortical lesion load associates with progression of disability in multiple sclerosis. *Brain.* 1 oct 2012;135(10):2952-61.

51. Souissi A, Mrabet S, Nasri A, Larnaout F, Gargouri A, Kacem I, et al. L'atteinte infratentorielle et la progression du handicap au cours de la Sclérose en plaques. *Revue Neurologique.* avr 2019;175:S88-9.

52. Iaffaldano P, Lucisano G, Caputo F, Paolicelli D, Patti F, Zaffaroni M, et al. Long-term disability trajectories in relapsing multiple sclerosis patients treated with early intensive or escalation treatment strategies. *Ther Adv Neurol Disord.* janv 2021;14:175628642110195.

53. Cohen JA, Tenenbaum N, Bhatt A, Zhang Y, Kappos L. Extended treatment with fingolimod for relapsing multiple sclerosis: the 14-year LONGTERMS study results. *Ther Adv Neurol Disord.* janv 2019;12:175628641987832.

54. Luna G, Alping P, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, et al. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. *JAMA Neurol.* 1 févr 2020;77(2):184.

55. Anichini G. Automatiser le choix du « meilleur » traitement : enjeux et défis d'un outil algorithmique pour le pronostic de la sclérose en plaques. *cahiersscfv.* 1 nov 2023;(III-15):81-115.

ANNEXE

Score EDSS

0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minimal d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minimal dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minimale de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minimale, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).

7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10	Décès lié à la SEP.

SF= fonctions neurologiques (pyramidale, cérébelleuse, parole et déglutition, sensitive, intestinale et urinaire, visuelle, mentale, autres)

Différentes fonctions neurologiques

Fonction cérébelleuse

Score	Critères
0	Normal
1	Anormal sans handicap
2	Légère ataxie
3	Ataxie modérée des membres ou du tronc
4	Ataxie sévère des quatre membres
5	Impossibilité de réaliser des mouvements coordonnés en raison de l'ataxie
X	À ajouter quand le déficit moteur (grade 3 ou plus du score pyramidal) interfère avec l'examen

Fonction pyramidale

Score	Critères
0	Normal
1	Signes anormaux sans handicap
2	Handicap minime
3	Paraparésie ou hémiparésie légère ou modérée
4	Paraparésie ou hémiparésie marquée ; tétraparésie modérée ; ou monoplégie
5	Paraplégie, hémiplégie, ou tétraparésie marquée
6	Tétraplégie

Fonction visuelle

Score	Critères
0	Normal
1	Scotome avec acuité visuelle corrigée $> 0,67$
2	Scotome sur l'œil le plus atteint avec une acuité visuelle entre 0,34 et 0,67
3	Large scotome sur l'œil le plus atteint, ou réduction du champ visuel, avec acuité visuelle comprise entre 0,2 et 0,33
4	Œil le plus atteint avec diminution marquée du champ visuel, acuité visuelle entre 0,1 et 0,2 ; ou grade 3 avec acuité visuelle du meilleur œil $< 0,3$
5	Acuité visuelle de l'œil le plus atteint $< 0,1$; ou grade 4 avec acuité visuelle du meilleur œil $< 0,3$
6	Grade 5 avec acuité visuelle du meilleur œil $< 0,3$
X	À ajouter quand il y a pâleur temporale

Fonction cérébrale

Score	Critères
0	Normal
1	Altération isolée de l'humeur (n'affecte pas le score EDSS)
2	Diminution légère de l'idéation
3	Diminution modérée de l'idéation
4	Diminution marquée de l'idéation
5	Démence

Fonction du tronc cérébral

Score	Critères
0	Normal
1	Signes uniquement
2	Nystagmus modéré ou autre handicap léger
3	Nystagmus sévère, faiblesse extra-oculaire marquée, ou handicap modéré d'autres nerfs crâniens
4	Dysarthrie marquée ou autre handicap marqué
5	Incapacité de déglutir ou parler

Fonction sphinctérienne

Score	Critères
0	Normal
1	Légère dysurie, impériosité ou rétention
2	Dysurie, impériosité modérées, rétention urinaire ou constipation modérée, ou incontinence urinaire rare
3	Incontinence urinaire fréquente
4	Nécessite des sondages quasi-constants
5	Perte de fonction urinaire

Fonction sensitive

Score	Critères
0	Normal
1	Diminution du sens vibratoire ou seulement altération de la reconnaissance de figure dessinée sur la peau, affectant un ou deux membres
2	Légère diminution au touché-piqué ou au sens de position, et/ou diminution modérée du sens vibratoire, dans un ou deux membres ; ou diminution du sens vibratoire (ou de la reconnaissance de figure dessinée sur la peau) dans trois ou quatre membres
3	Diminution modérée au touché-piqué ou au sens de position, et/ou perte du sens vibratoire, dans un ou deux membres ; ou diminution légère du sens tactile nociceptif et/ou diminution modérée de tous les tests proprioceptifs de trois ou quatre membres.
4	Diminution marquée au touché-piqué ou perte de la proprioception, isolées ou associées dans un ou deux membres ; ou diminution modérée au touché-piqué et/ou diminution sévère de la proprioception dans plus de deux membres
5	Perte (essentiellement) de la sensibilité dans un ou deux membres ; ou diminution modérée au touché-piqué et/ou perte de la proprioception de l'ensemble du corps en-dessous de la tête
6	Perte de la sensibilité en-dessous de la tête

RESUME

Introduction – La sclérose en plaques (SEP) est une maladie dysimmunitaire chronique du système nerveux central à l'origine d'une démyélinisation et d'une neurodégénérescence. Elle représente la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune. Ces trente dernières années, le développement de nombreux traitements de fond a radicalement changé la prise en charge de la SEP. On distingue désormais les traitements d'efficacité modérée (MET) et les traitements de haute efficacité (HET). L'utilisation des traitements de haute efficacité présente des risques d'effets indésirables graves et leur sécurité à long terme est imparfaitement connue. Il est donc nécessaire de procéder à une sélection méticuleuse des patients à risque d'échec précoce, afin de prévenir toute exposition inutile à un risque d'effet indésirable grave.

Objectif – Identifier les caractéristiques initiales prédictives d'un échec des traitements d'efficacité modérée de façon précoce dans les 3 premières années dans une cohorte rouennaise de patients atteints de SEP de forme récurrente-rémittente (RR).

Matériel et méthodes – Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique au CHU de Rouen, portant sur des patients atteints de SEP RR diagnostiquée entre janvier 2010 et juin 2021, pour lesquels un MET a été instauré initialement. Nous avons évalué l'association des données démographiques de base, des données cliniques, biologiques et d'imagerie par résonance magnétique (IRM) avec la probabilité d'échec du traitement. Les caractéristiques de base ont été analysées à l'aide d'analyses bivariées et d'un modèle de régression logistique pour identifier les principaux facteurs associés à l'échec thérapeutique.

Résultats – 135 patients ont été inclus. Parmi les 289 patients éligibles, la fréquence globale d'échec thérapeutique dans les 3 ans suivant l'instauration du traitement était de 32 %. Les principales caractéristiques initiales associées à un risque d'échec précoce du traitement étaient le jeune âge ($p = 0,0001$), la présence d'au moins 1 lésion médullaire ($p = 0,044$), de ≥ 3 lésions réhaussées par le gadolinium ($p = 0,017$) et ≥ 5 lésions corticales et/ou juxta-corticales ($p = 0,048$). L'association d'au moins 3 de ces facteurs de risque permet d'évaluer le risque d'échec précoce à 88.9%.

Conclusion – Plusieurs facteurs sont associés à un risque d'échec des thérapeutiques d'efficacité modérée et pourraient être intégrés dans le processus décisionnel concernant le choix thérapeutique des patients atteints de SEP.