



**SCLEROSE EN PLAQUE SOUS FINGOLIMOD : EXPERIENCE DU
SERVICE DE NEUROLOGIE DE FES**

Mémoire présentée par :

Docteur EL Tahiri Asma

Née le 05 Mai 1989 à KHENIFRA

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE

SPECIALITE EN MEDECINE

Option : Neurologie

Sous la direction de professeur Chtaou Naima



Session 2025



REMERCIEMENTS

A mon maître, le Professeur Mohamed Faouzi Belahcen

Cher Professeur, il est difficile de trouver les mots justes pour témoigner de la reconnaissance que je vous porte. Cher Maître, votre engagement constant, votre exigence bienveillante et votre passion communicative ont profondément marqué mon parcours.

Votre exemple m'a guidée bien au-delà des enseignements théoriques, m'offrant une véritable leçon de professionnalisme et d'humanité.

Je vous remercie pour votre disponibilité, vos conseils éclairés et votre confiance, qui m'ont portée et encouragée tout au long de ma formation en neurologie.

Recevez, cher Professeur, l'expression sincère de mon profond respect et de ma gratitude durable.

A mon Maître, le Professeur Zoubayr Souirti

Cher Professeur, c'est avec un profond respect et une grande émotion que je vous adresse ces mots. Vous avez su, dès le premier instant, incarner pour moi bien plus qu'un enseignant : un guide inspirant, un exemple de rigueur alliée à une rare humanité. Votre manière d'enseigner va bien au-delà de la transmission du savoir ; elle éveille une vocation, suscite une curiosité constante. Votre présence, toujours bienveillante et généreuse, a été pour moi une boussole précieuse dans ce parcours exigeant. Vous m'avez accueillie avec une simplicité noble, accompagné avec patience, toujours empreint d'encouragement. Votre passion pour la neurologie et votre intégrité professionnelle m'ont profondément marquée et resteront une référence indélébile. Recevez, cher Maître, l'expression de ma reconnaissance infinie et de mon estime la plus sincère.

A Mon maître Madame la professeure Aouatef El Midaoui

J'ai eu la chance de croiser votre chemin durant ma formation, et bien que le temps partagé ait été limité, son impact a été considérable. Vous avez su transformer chaque rencontre en un moment d'enrichissement, d'écoute et de transmission authentique. Votre façon unique de transmettre le savoir, avec clarté, passion, m'a profondément touchée. Au-delà de vos compétences pédagogiques, c'est votre présence humaine, empreinte de douceur et de respect, qui m'a le plus marquée.

Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude pour votre accompagnement éclairé, vos conseils justes, et la bienveillance que vous avez su offrir.

A Mon maître Madame la professeure Chtaou Naima

J'ai eu la chance de partager un moment de parcours à vos côtés, une période pleine d'enseignements et d'échanges enrichissants.

Votre accompagnement m'a offert bien plus que des connaissances : une vision inspirante de l'enseignement, portée par une rare générosité, une écoute attentive et une bienveillance constante.

Votre manière d'éveiller l'intérêt pour la science, avec autant de clarté que de passion, restera pour moi un repère précieux.

Je tiens à vous remercier sincèrement pour votre encadrement tout au long de ce travail. Vos conseils avisés, votre disponibilité ont été essentiels dans l'avancement de ce projet. Travailler sous votre supervision a été une expérience précieuse dont je garderai un excellent souvenir.

Merci encore pour votre accompagnement et votre confiance.

A Mon maître Madame la professeure Sibam Bouchal

*Je tiens à vous exprimer ma gratitude pour votre accompagnement tout au long de mon
parcours de résidanat.*

*Avoir eu l'opportunité de travailler à vos côtés a été un véritable privilège. Votre
disponibilité constante, votre bienveillance et votre grande générosité ont profondément
marqué mon expérience.*

*Votre patience, votre écoute et la qualité de votre présence ont grandement contribué à
rendre ce chemin à la fois formateur et humainement riche. Merci pour votre confiance,
vos conseils avisés.*

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	8
INTRODUCTION	9
MATERIELS ET METHODES	12
OBJECTIFS DE L'ETUDE	14
RESULTAT	16
A. Données épidémiologiques	17
1. L'âge.....	17
2. Le sexe	18
B. Antécédents.....	18
C. Durée d'exposition au fingolimod.....	19
D. Données cliniques	20
1. Le nombre de poussées :.....	20
2. La forme clinique :	20
3. Le bilan pré thérapeutique :.....	20
4. La vaccination	22
E. Traitement.....	22
1. La première prise du traitement :.....	24
F. Effet secondaire :	24
G. Réponse au traitement :	25
H. Suivi.....	26
1. Suivi clinique :.....	26
2. Suivi radiologique :	26
3. Suivi biologique :	27
DISCUSSION.....	28
CONCLUSION.....	45
RESUME	47
REFERENCES.....	54

LISTE DES ABREVIATIONS

SEP : sclérose en plaque

SEP RR : sclérose en plaque récurrente rémittente

S1P : sphingosine-1-phosphate

SNC : système nerveux central

VZV : virus varicelle-zona.

ECG : électrocardiogramme

IRM : imagerie par résonance magnétique

TMM : thérapies modifiant la maladie

TAP : taux annualisé de poussées

DMF : diméthyl fumarate

EDSS : Expanded Disability Status Scale

ECG : électro cardiogramme

β-HCG : beta-human chorionic gonadotropin.

TAR : le taux annualisé de rechute

NEDA : No Evidence of Disease Activity

AVC : accident vasculaire cérébral

INTRODUCTION

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique du système nerveux central SNC, caractérisée par une démyélinisation progressive et une dégénérescence axonale. Cette pathologie représente une cause majeure d'handicap neurologique chez les jeunes adultes. L'hypothèse longtemps privilégiée dans la SEP implique des lymphocytes T périphériques auto-réactifs qui accèdent au (SNC), où ils persistent et induisent une cascade inflammatoire entraînant la destruction de la myéline, la diminution de la transmission axonale et, finalement, la neuro-dégénérescence.

Le fingolimod est le, premier modulateur des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1P) approuvé pour le traitement de la SEP rémittente-récurrente, a démontré une efficacité significative dans la réduction des poussées et le ralentissement de la progression du handicap, et ses propriétés dans différentes voies de signalisation ont suscité de l'intérêt pour la recherche thérapeutique dans d'autres maladies neurodégénératives. Le fingolimod est un agoniste des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1P). Son principal effet pharmacologique est l'immunomodulation par l'homing des lymphocytes, réduisant ainsi le nombre de cellules T et B en circulation. En raison de l'expression ubiquitaire des récepteurs S1P, d'autres effets ont également été décrits, le traitement par fingolimod a montré des effets supplémentaires pour des troubles neurodégénératifs spécifiques, tels que la réduction de la production d'amyloïde- β et des propriétés antiépileptiques.

L'activité modulatoire des S1PR du fingolimod se traduit par un blocage de la migration des lymphocytes T des ganglions lymphatiques vers le SNC, réduisant ainsi les réponses auto-immunes spécifiques à la myéline.

Ce faisant, le fingolimod réduit les rechutes et ralentit la progression du handicap chez les patients atteints de SEP rémittente–rémittente.

Cependant, en pratique clinique, l'évaluation des bénéfices et des effets secondaires du fingolimod reste essentielle pour adapter les stratégies thérapeutiques et améliorer la prise en charge des patients. A cet égard, les études rétrospectives permettent de tirer parti des données cliniques existantes pour mieux comprendre l'évolution des patients sous traitement et évaluer son efficacité et sa tolérance dans des contextes spécifiques.

MATERIELS ET METHODES

Cette étude rétrospective porte sur les patients suivis dans le service de neurologie pour une sclérose en plaques (SEP) et ayant reçu un traitement par fingolimod. Les données utilisées ont été extraites des dossiers médicaux des patients. Les informations collectées comprennent diverses variables, telles que les caractéristiques sociodémographiques des patients, ainsi que des données cliniques, biologiques, radiologiques et d'évolution de la maladie sous traitement.

Ces données seront analysées selon deux approches : descriptive, pour donner une vue d'ensemble des caractéristiques et de l'évolution des patients, et analytique, pour explorer les relations entre les différents facteurs et les effets du traitement.

Les données essentielles des observations des patients ont été regroupées dans une fiche d'exploitation exhaustive.

Des statistiques descriptives ont été utilisées pour décrire les différentes données cliniques des patients de notre série. Les fréquences ont été utilisées pour présenter les variables qualitatives alors que les moyennes ont été utilisées pour les variables quantitatives.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

Cette étude, réalisée au sein du service de neurologie de l'Hôpital de Fès, a pour objectif d'analyser les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques des patients atteints de sclérose en plaques (SEP) sous traitement par fingolimod. Elle vise à améliorer la compréhension des résultats thérapeutiques dans notre contexte local en identifiant les facteurs influençant l'évolution de la maladie sous ce traitement.

L'étude a également pour but de fournir des données pratiques et détaillées afin d'optimiser la prise en charge des patients atteints de SEP, en particulier en évaluant l'impact du fingolimod sur l'évolution de la maladie. Par ailleurs, elle contribue à l'enrichissement des connaissances scientifiques sur l'utilisation de ce médicament, en apportant des analyses précises de son efficacité et de ses effets à long terme.

RESULTAT

A. Données épidémiologiques

1. L'âge

Cette étude porte sur un échantillon de 30 patients diagnostiqués avec une sclérose en plaques sous sa forme rémittente-récurrente (SEP-RR) et traités par fingolimod.

L'âge moyen au moment du diagnostic est de 32 ans, avec une distribution allant de 13 à 60 ans, reflétant la variabilité de l'apparition de la maladie au sein de la population concernée.

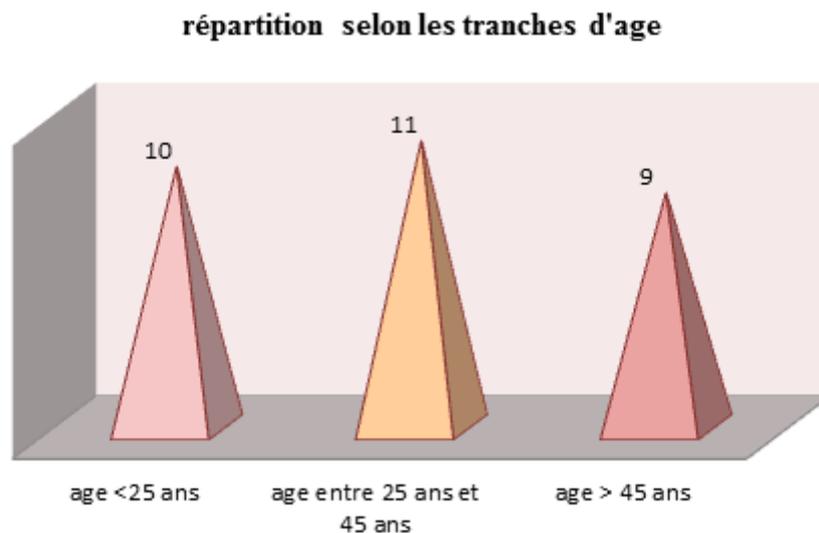


Figure 1 : répartition des patients selon les tranches d'âge

2. Le sexe

Parmi les 30 patients inclus dans cette étude, 9 sont de sexe masculin et 21 de sexe féminin, avec un sexe ratio H/F à 2,3.

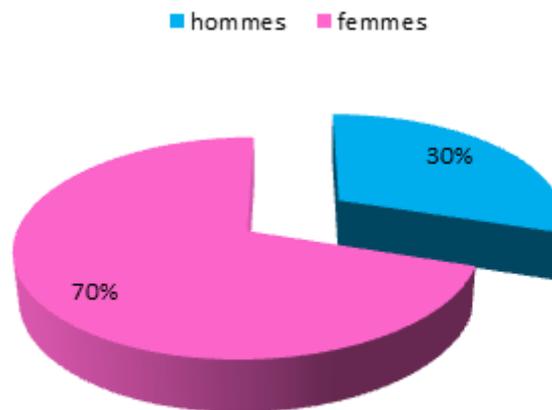


Figure 2 : répartition des patients selon le sexe

B. Antécédents

Concernant les antécédents médicaux, plusieurs pathologies ont été relevées, notamment un cas de dépression et un cas épilepsie (figure 3).

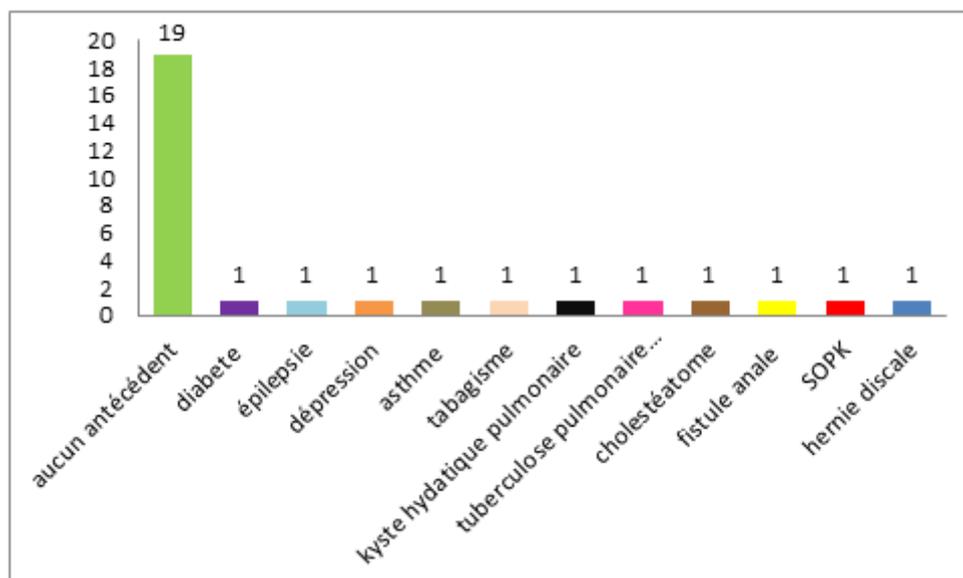


Figure 3 : listes des antécédents pathologiques observés dans notre série

C. Durée d'exposition au fingolimod

La durée moyenne d'exposition est de 3 ans et 10 mois.

Un seul patient a été traité pendant une période inférieure à un an, plus précisément un mois. Ce changement précoce de traitement a été motivé par l'apparition d'une lymphopénie sévère, un effet indésirable reconnu du fingolimod, nécessitant une surveillance biologique étroite et, dans certains cas, un arrêt du traitement afin d'éviter des complications graves.

La majorité des patients de notre étude (22 patients) ont poursuivi le traitement pendant une durée comprise entre un et cinq ans. Enfin, 7 patients ont reçu le fingolimod pendant plus de cinq ans.

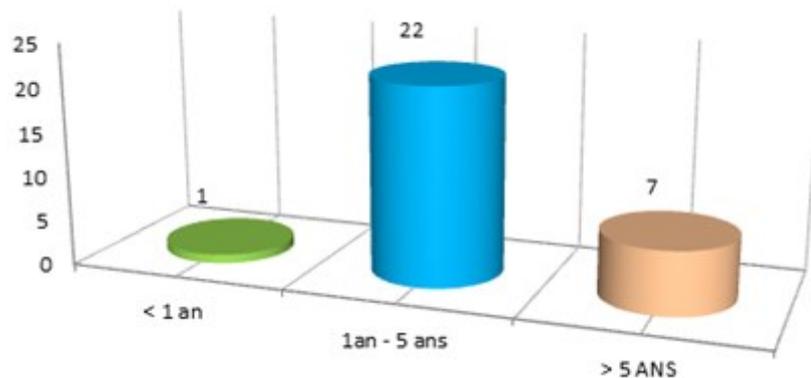


Figure 4 : répartitions des patients selon la durée d'exposition au fingolimod

D. Données cliniques

1. Le nombre de poussées :

Dans notre étude, le nombre de poussées survenues avant l'initiation du traitement par fingolimod varie entre 2 et 6, avec une moyenne de 3 poussées par patient.

Après l'introduction du fingolimod, une nette diminution de l'activité inflammatoire a été observée. En effet, seuls 3 patients ont présenté des poussées sous traitement. Parmi eux, un patient a développé quatre poussées, un autre en a présenté trois, tandis que le dernier n'a eu qu'une seule poussée. Ces poussées ont été traitées par bolus de Solumédrol et un changement du Fingolimod a été proposé.

2. La forme clinique :

L'ensemble des patients de notre série présente une sclérose en plaques de forme récurrente-rémittente active.

3. Le bilan pré thérapeutique :

Dans notre étude, tous les patients ont bénéficié d'un bilan pré-thérapeutique complet, qui s'est révélé strictement normal. Ce bilan, essentiel avant l'instauration du fingolimod, permettant d'évaluer l'éligibilité des patients et d'anticiper d'éventuels effets secondaires, garantissant ainsi une prise en charge sécurisée.

Celui-ci comprend des examens cliniques, biologiques, cardiologiques, ophtalmologiques et dermatologiques, visant à identifier toute contre-indication potentielle.

Sur le plan biologique, un hémogramme a été réalisé afin d'exclure une lymphopénie préexistante, étant donné que le fingolimod agit en réduisant le nombre de lymphocytes circulants. Un bilan hépatique a également été pratiqué pour s'assurer de l'absence d'anomalies pouvant être exacerbées par le traitement. En parallèle, un dépistage des infections virales, notamment du virus varicelle-zona (VZV), a été effectué, une sérologie positive étant nécessaire pour prévenir tout risque de réactivation virale sous traitement.

Un électrocardiogramme (ECG) a été systématiquement réalisé pour évaluer la fonction cardiaque, le fingolimod pouvant induire une bradycardie lors de la première prise. Chez les patients présentant des antécédents cardiovasculaires, un avis spécialisé a été sollicité afin d'écarter toute contre-indication.

L'évaluation ophtalmologique comprenait un fond d'œil destiné à détecter la présence éventuelle d'un œdème maculaire, une complication rare mais pouvant être sévère. De plus, un examen dermatologique a été intégré au bilan afin d'identifier d'éventuelles lésions cutanées nécessitant une attention particulière.

Chez les patientes en âge de procréer, un dosage des β -HCG a été réalisé pour exclure toute grossesse avant l'instauration du traitement, le fingolimod étant contre-indiqué en cas de gestation.

Enfin, un bilan respiratoire a pu être envisagé chez certains patients présentant des antécédents pulmonaires afin d'éliminer tout facteur de risque pouvant être aggravé par le traitement.

L'ensemble de ces examens a permis de confirmer l'aptitude des patients à débiter le fingolimod en toute sécurité et d'assurer un suivi optimal tout au long de leur prise en charge.

4. La vaccination

Parmi les patients de notre étude, une seule patiente a nécessité une vaccination contre la varicelle avant l'initiation du traitement par fingolimod. Tous les autres patients étaient déjà immunisés, comme en attestent leurs antécédents et ou leur sérologie positive au virus varicelle-zona (VZV), garantissant ainsi l'absence de risque de réactivation virale sous traitement.

E. Traitement

Avant d'initier le Fingolimod, 16 patients étaient naïfs de tout traitement, tandis que 14 autres avaient déjà reçu un traitement antérieur, incluant Avonex (10 cas), Imurel (1 cas), Rebif (2 cas) et Endoxan (1 cas).

Les raisons principales du changement vers Fingolimod étaient des poussées sous traitement (10 cas), une cytolysse hépatique (1 cas), une intolérance digestive (1 cas), des difficultés de couverture sociale (1 cas) et une activité radiologique accrue sans poussées cliniques (1 cas).

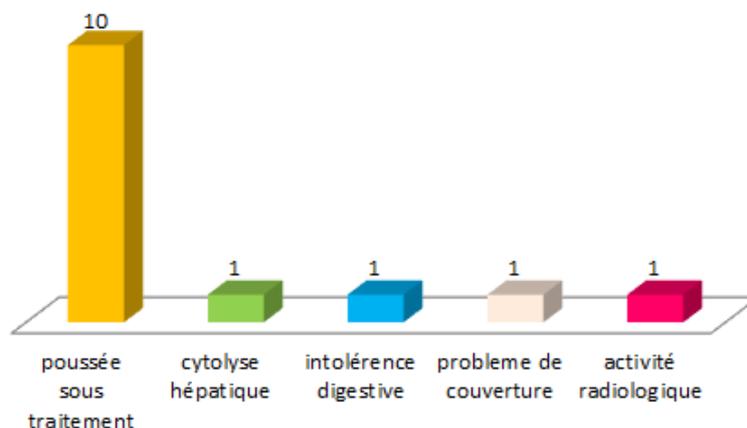


Figure 5 : Motifs de changement de traitement vers le fingolimod

Bien que l'efficacité globale du traitement ait été jugée satisfaisante, un changement thérapeutique a été nécessaire chez 9 patients, soit 30 % des cas. Les raisons de ce changement comprenaient une aggravation clinique et/ou radiologique (3 cas), un désir de grossesse (2 cas), une indisponibilité du médicament à l'hôpital (2 cas), un œdème maculaire (1 cas) et une lymphopénie sévère (1 cas).

Chez tous ces patients, le traitement a été remplacé par le rituximab. Le natalizumab a été envisagé chez 3 d'entre eux, mais la séropositivité au virus JC a exclu cette option.

Chez l'une des patientes ayant exprimé un désir de grossesse, un arrêt du traitement a été effectué, suivi d'une mise sous corticothérapie mensuelle par bolus. Toutefois, face à une aggravation clinique, un traitement par rituximab a finalement été instauré.

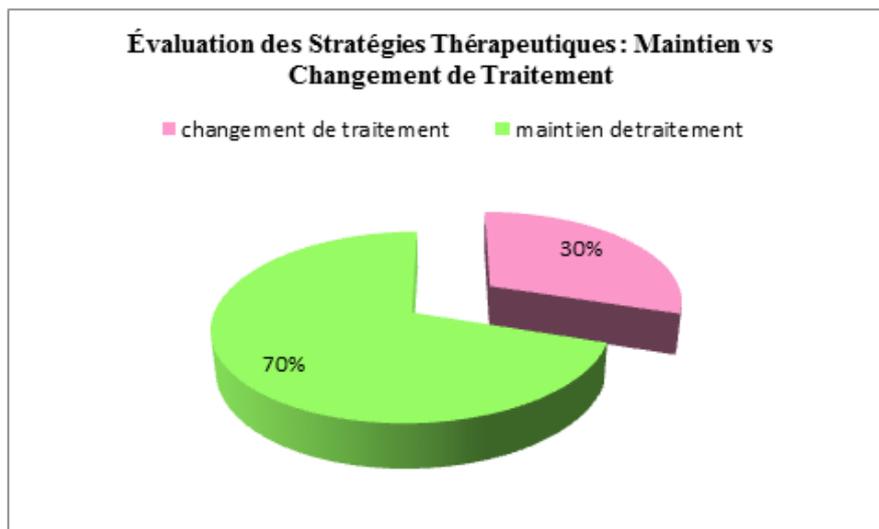


Figure 6 : évaluations des stratégies thérapeutiques : maintien vs changement de traitement

1. La première prise du traitement :

La première prise de fingolimod s'est déroulée sans incident chez la grande majorité des patients, témoignant d'une bonne tolérance initiale au traitement. Cependant, deux effets indésirables ont été observés : un cas de bradycardie et un cas de diarrhée.

La bradycardie, effet secondaire bien connu du fingolimod, est généralement transitoire et survient principalement lors de la première administration, d'où la nécessité d'une surveillance cardiovasculaire attentive. L'absence d'autres complications cardiaques dans notre cohorte suggère une bonne tolérance au traitement.

Concernant le cas de diarrhée, bien que moins fréquent parmi les effets indésirables du fingolimod, il peut être lié à une réponse individuelle au médicament. Cette manifestation reste toutefois bénigne et ne remet pas en cause la poursuite du traitement.

Ces résultats confirment la sécurité du fingolimod dans notre série, tout en soulignant l'importance d'une surveillance initiale, notamment sur le plan cardiaque, pour détecter et gérer d'éventuelles réactions indésirables.

F. Effet secondaire :

Les effets secondaires relevés comprenaient une lymphopénie chez 11 patients. Un seul patient a nécessité un arrêt du fingolimod et switch vers un autre traitement de fond.

Aucune anomalie du bilan hépatique n'a été observée chez nos patients.

La première prise du médicament a été bien tolérée par 28 patients ; toutefois, une patiente a développé une bradycardie transitoire, et une autre a présenté une diarrhée.

Un cas d'œdème maculaire a également été rapporté dans notre série. Par ailleurs, une patiente a présenté un urticaire suite à la première prise du fingolimod.

Aucun autre effet secondaire n'a été identifié.

tableau 1: liste des effets secondaire du fingolimod dans notre série avec leurs pourcentages

effet secondaire	nombre de cas	pourcentage
lymphopénie	11 cas	36.3 %
œdème maculaire	1 cas	3.3%
bradycardie transitoire	1 cas	3.3%
diarrhée	1 cas	3.3%
urticaire	1 cas	3.3 %

G. Réponse au traitement :

L'évaluation de la réponse au Fingolimod a révélé une efficacité globale de ce traitement permettant une stabilité de l'état clinique chez 27 patients (90 %). En revanche, une aggravation à la fois clinique et radiologique a été constatée chez 3 patients (10 %).

H. Suivi

1. Suivi clinique :

L'évaluation clinique des patients a montré un score moyen de l'EDSS de 1.75 avant le traitement par Fingolimod, tandis que ce score est passé à 1.2 après un an de traitement.

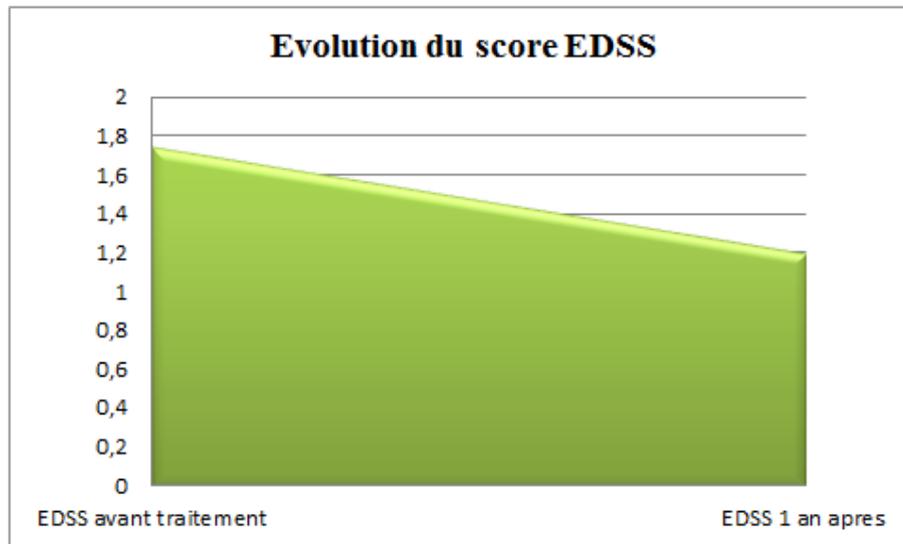


Figure 7 : Évolution du score EDSS : comparaison avant et après un an de traitement par fingolimod

Le suivi ophtalmologique a mis en évidence une baisse de l'acuité visuelle bilatérale chez un patient, une hypertonie oculaire chez un autre, une rétinopathie diabétique non proliférante chez une patiente et un œdème maculaire chez une autre.

2. Suivi radiologique :

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) a révélé une charge lésionnelle modérée chez 25 patients et importante chez 5 autres.

L'IRM initiale a révélé des lésions rehaussées après injection de contraste chez 11 patients.

Après un an de suivi, les IRM de contrôle n'ont montré aucune nouvelle lésion chez tous les patients.

Concernant les 10 patients ayant bénéficié de l'IRM de contrôle à 5 ans, seulement 3 ont présenté de nouvelles lésions radiologiques, tandis que les 7 autres ont montré une stabilité des lésions.

Il convient de souligner que 2 patients ont été perdus de vue au cours du suivi, tandis que 18 autres n'ont pas encore atteint les 5 années de recul requises pour une évaluation à cette échéance.

3. Suivi biologique :

Parmi les 30 patients inclus dans l'étude, 11 ont présenté une lymphopénie au cours du suivi. Sur ces 11 cas, 5 patients ont vu leur taux de lymphocytes se normaliser au moment du dernier bilan de contrôle, tandis que 5 autres ont montré une amélioration partielle sans retour à la normale. Un patient a présenté une aggravation progressive de sa lymphopénie, atteignant un seuil critique, ce qui a nécessité un changement thérapeutique.

Tableau 2 : répartition des cas selon le grade de lymphopénie

grade	nombre de lymphocytes	nombre de cas
grade 1	800-999	3
grade 2	500-799	4
grade 3	200-400	3
grade 4	< 200	1

DISCUSSION

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie auto-immune chronique du système nerveux central (SNC) caractérisée par une inflammation, une démyélinisation et une neuro-dégénérescence. Cette pathologie complexe se manifeste par différents types évolutifs, la forme récurrente-rémittente (RR) étant la plus fréquente au moment du diagnostic et la principale cible des traitements par Fingolimod (1). La SEP-RR est marquée par des poussées suivies de périodes de rémission avec une récupération partielle ou complète des fonctions neurologiques.

La prise en charge de la SEP repose sur l'utilisation de thérapies modifiant la maladie (TMM) dont l'objectif principal est de réduire la fréquence et la sévérité des poussées, de ralentir la progression de l'handicap et de limiter l'accumulation des lésions cérébrales (2) . Historiquement, les TMM initiales étaient principalement des médicaments injectables. L'arrivée des formulations orales, à l'instar du Fingolimod, a représenté une avancée significative pour les patients, offrant une plus grande commodité et potentiellement une meilleure observance thérapeutique (2). La facilité d'administration par voie orale peut en effet améliorer l'adhérence au traitement à long terme, un facteur crucial dans la gestion d'une maladie chronique comme la SEP.

Le Fingolimod a été la première TMM orale approuvée pour le traitement de la SEP-RR (2). Son mécanisme d'action novateur, basé sur la modulation des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1P), le distingue des traitements antérieurs (2).

Le Fingolimod est un analogue de la sphingosine qui se présente sous forme de capsules orales disponibles en deux dosages : 0,25 mg et 0,5 mg (1). Après administration orale, le Fingolimod est rapidement converti in vivo en son métabolite actif, le S-fingolimod-phosphate (3). Cette phosphorylation est médiée par les sphingosine kinases (4).

Le S-fingolimod-phosphate agit comme un agoniste des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1P), notamment les sous-types S1P1, S1P3, S1P4 et S1P5 (2). Son principal effet immunomodulateur consiste en la séquestration des lymphocytes, en particulier les lymphocytes T et B, au sein des ganglions lymphatiques (2). Ce mécanisme empêche la sortie des lymphocytes auto-agressifs vers la circulation périphérique et leur infiltration subséquente dans le SNC, réduisant ainsi l'inflammation et la démyélinisation caractéristiques de la SEP. L'action du Fingolimod ne se limite pas à la séquestration lymphocytaire. En se liant aux récepteurs S1P, le Fingolimod-phosphate provoque également leur internalisation et leur dégradation (downregulation) à la surface des lymphocytes, agissant ainsi comme un antagoniste fonctionnel (3). De plus, le Fingolimod a la capacité de traverser la barrière hémato-encéphalique, suggérant des effets potentiels directs sur les cellules neurales du SNC, ce qui pourrait atténuer les processus neuropathologiques associés à la SEP (3).

Sur le plan pharmacocinétique, le Fingolimod présente une biodisponibilité orale élevée, qui n'est pas affectée par la prise alimentaire (4). Il atteint un état d'équilibre plasmatique entre 8 et 36 heures après l'administration, avec une demi-vie variant de 6 à 9 jours (4). Son métabolisme s'effectue par trois voies principales : la phosphorylation

réversible, l'hydroxylation et l'oxydation (4). L'élimination se fait principalement par voie urinaire (4).

La capacité du Fingolimod à franchir la barrière hémato-encéphalique suggère des effets neuroprotecteurs potentiels au-delà de ses actions immunomodulatrices, bien que la nature et l'étendue exactes de ces effets directs sur le SNC nécessitent des investigations plus approfondies (3).

L'efficacité clinique du Fingolimod dans la SEP-RR a été largement démontrée dans plusieurs essais cliniques de phase III. L'étude FREEDOMS a mis en évidence une réduction significative du taux annualisé de poussées (TAP) par rapport au placebo chez les patients naïfs de traitement (3). Cette étude a également montré des bénéfices en termes de progression du handicap et d'activité de la maladie à l'IRM (nombre de lésions, perte de volume cérébral) (5). Il est important de noter que deux dosages de Fingolimod (0,5 mg et 1,25 mg) ont été évalués, et que le dosage le plus faible s'est avéré tout aussi efficace avec un meilleur profil de sécurité (6).

Les résultats de notre étude sont en accord avec les données de la littérature. Une stabilité clinique et radiologique a été observée chez 27 patients, soit 90 % des cas. Seuls 3 patients (10 %) ont présenté une aggravation concomitante des paramètres cliniques et radiologiques, ce qui reflète une efficacité globale satisfaisante du Fingolimod dans notre cohorte.

L'évaluation du score EDSS a montré une amélioration modeste mais significative, avec une moyenne passant de 1,75 avant l'instauration du traitement à 1,2 après un an. Ces données suggèrent une réduction de la charge invalidante de la maladie sous Fingolimod.

Concernant l'imagerie, l'IRM initiale a révélé une charge lésionnelle modérée chez 25 patients et importante chez 5. Des lésions rehaussées après injection de gadolinium ont été retrouvées chez 11 patients, traduisant une activité inflammatoire au début du suivi. Après un an de traitement, les IRM de contrôle n'ont mis en évidence aucune nouvelle lésion, ce qui témoigne d'une bonne maîtrise de l'activité inflammatoire de la maladie.

Ces résultats, tant cliniques que radiologiques, confirment l'efficacité du Fingolimod dans la prévention des poussées et le contrôle de l'activité de la SEP-RR dans notre cohorte.

L'étude TRANSFORMS a comparé le Fingolimod (0,5 mg et 1,25 mg) à l'interféron- β -1a intramusculaire et a également démontré une réduction significative du TAP dans les groupes traités par Fingolimod (3). Une tendance à la réduction de la progression du handicap a été observée, bien qu'elle n'ait pas atteint le seuil de signification statistique (6).

Nos résultats viennent renforcer les données déjà publiées sur la supériorité du fingolimod par rapport à l'interféron bêta-1a, notamment celles issues de l'étude de référence TRANSFORMS, et confirment l'efficacité du fingolimod chez les patients préalablement traités par interféron bêta-1a.

Dans notre cohorte, 12 patients ont été initialement traités par interféron bêta-1a avant un passage au fingolimod. Ce changement de traitement a été motivé par la survenue de poussées chez 10 patients, une intolérance digestive chez un patient, et une cytolyse hépatique chez un autre.

Le nombre moyen de poussées au cours de l'année précédant le switch était de 3 par patient. Après un an sous fingolimod, aucun épisode de poussée n'a été rapporté, traduisant une réponse thérapeutique favorable. Aucun effet indésirable inattendu n'a été observé suite à cette transition.

L'étude FREEDOMS a principalement évalué le profil de sécurité du Fingolimod et a confirmé le rapport bénéfice–risque favorable de la dose quotidienne de 0,5 mg dans la SEP–RR (4).

Dans notre série, les effets indésirables observés sous fingolimod comprenaient principalement une lymphopénie, notée chez 11 patients. Parmi eux, un seul cas a nécessité un changement de traitement. D'autres effets secondaires ont été rapportés, notamment une bradycardie transitoire, une diarrhée, un œdème maculaire et un épisode d'urticaire survenu après la première prise. Aucun trouble hépatique n'a été identifié.

Ces résultats sont globalement cohérents avec les données de la littérature, notamment celles issues de l'étude FREEDOMS, qui a mis en évidence une tolérance acceptable du fingolimod, avec une fréquence d'effets secondaires similaire, en particulier la lymphopénie et les troubles cardiaques transitoires. Notre série confirme ainsi le profil de sécurité connu du fingolimod à la dose de 0,5 mg/j dans la SEP–RR, tout en soulignant l'importance d'une surveillance clinique adaptée, notamment au début du traitement.

Le Fingolimod s'est montré efficace chez différentes populations de patients, qu'ils soient naïfs de traitement ou qu'ils aient déjà été traités par d'autres TMM (5). Il est utilisé à la fois comme traitement de première intention et comme traitement d'escalade dans la SEP–RR (4). Les essais

cliniques ont constamment montré un impact positif du Fingolimod sur les résultats IRM, avec une réduction du nombre de nouvelles lésions ou de l'augmentation de la taille des lésions hyperintenses en T2 et des lésions rehaussées par le gadolinium en T1 (5). Une diminution de la perte de volume cérébral a également été observée sous traitement par Fingolimod (5).

Le fingolimod a démontré son efficacité dans diverses populations de patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR), qu'ils soient naïfs de traitement ou déjà exposés à d'autres thérapies (TMM) (5). Utilisé à la fois en traitement de première ligne et en traitement d'escalade (4), le fingolimod a montré dans les essais cliniques une réduction significative du nombre de nouvelles lésions hyperintenses en T2, des lésions rehaussées par le gadolinium en T1, ainsi qu'un ralentissement de la perte de volume cérébral (5).

Dans notre série, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) initiale a mis en évidence une charge lésionnelle modérée chez 25 patients, et importante chez 5 autres. Des lésions rehaussées après injection de contraste ont été retrouvées chez 11 patients, indiquant une activité inflammatoire à l'instauration du traitement. Après un an de suivi sous fingolimod, aucune nouvelle lésion n'a été observée à l'IRM de contrôle, traduisant un bon contrôle de l'activité inflammatoire à court terme.

Sur les 30 patients inclus, un suivi à cinq ans a pu être réalisé chez 10 d'entre eux. Parmi ces derniers, seuls 3 ont présenté de nouvelles lésions radiologiques, tandis que les 7 autres ont conservé une stabilité des lésions. Ce résultat suggère une réponse durable au traitement chez la majorité des

patients suivis à long terme. Toutefois, 2 patients ont été perdus de vue et 18 n'avaient pas encore atteint les cinq années de suivi, limitant à ce stade l'évaluation complète à long terme.

L'analyse globale de la réponse thérapeutique au fingolimod dans notre étude met en évidence une efficacité notable. Ainsi, une réponse favorable au traitement a été constatée dans 90 % des cas, confirmant l'efficacité du fingolimod dans le contrôle de la SEP-RR, aussi bien sur le plan clinique que par imagerie. Ces résultats renforcent la nécessité d'un suivi individualisé, notamment pour les patients non répondeurs, afin d'ajuster précocement la stratégie thérapeutique et optimiser la prise en charge.

Des études menées en conditions réelles, comme l'étude "EVOLUTION", ont exploré les effets du Fingolimod dans la pratique clinique courante, suggérant un effet neuroprotecteur en limitant l'activité inflammatoire, l'atrophie cérébrale et le développement de trous noirs persistants (7). L'efficacité constante démontrée dans de multiples essais de phase III a solidement établi le rôle du Fingolimod comme TMM hautement efficace pour la SEP-RR (8). Les résultats robustes des essais contrôlés contre placebo et contre comparateur actif apportent un soutien solide aux bénéfices cliniques du Fingolimod dans la réduction de l'activité et de la progression de la maladie chez les patients atteints de SEP-RR. Les données de la vie réelle, bien qu'observationnelles, corroborent les résultats des essais cliniques et fournissent des informations sur l'efficacité du Fingolimod en pratique clinique courante (7).

Bien que généralement bien toléré, le fingolimod peut être associé à certains effets indésirables (3). Lors de la première administration, il peut provoquer une bradycardie transitoire, ce qui justifie une surveillance clinique pendant au moins six heures, accompagnée d'un enregistrement ECG (6).

Dans notre série, l'instauration du traitement s'est déroulée sans incident notable chez la majorité des patients, traduisant une bonne tolérance initiale au fingolimod. Néanmoins, deux effets indésirables ont été relevés : un épisode de bradycardie et un cas de diarrhée.

La bradycardie, effet secondaire bien documenté, apparaît le plus souvent lors de la première prise et reste habituellement transitoire. Elle souligne l'importance d'une surveillance cardiovasculaire rigoureuse au début du traitement.

Ces observations confirment le profil de sécurité globalement favorable du fingolimod dans notre série, tout en mettant en évidence la nécessité d'une vigilance particulière lors de l'instauration, notamment sur le plan cardiaque, afin d'identifier et de prendre en charge toute réaction indésirable précoce.

Le mécanisme d'action du Fingolimod, qui implique la séquestration des lymphocytes, peut entraîner un léger risque accru d'infections, dont certaines peuvent être graves (3). Il est donc important d'évaluer le statut sérologique vis-à-vis du virus varicelle-zona et d'envisager une vaccination avant le début du traitement (6). Un autre risque potentiel est l'œdème maculaire. Des élévations asymptomatiques des transaminases peuvent survenir, nécessitant une surveillance des tests de la fonction hépatique

avant et pendant le traitement (6). D'autres événements indésirables rapportés incluent des céphalées, une fatigue, des diarrhées, et une lymphopénie (6,9). Certaines études ont également suggéré un risque potentiellement accru de carcinome basocellulaire (10).

Dans notre série, les effets indésirables observés ont été globalement modérés et majoritairement réversibles. Une lymphopénie a été constatée chez 11 patients, parmi eux un seul a nécessité une modification thérapeutique, traduisant une bonne tolérance immunologique globale. Aucune élévation des transaminases n'a été rapportée, ce qui suggère un profil hépatique rassurant dans notre cohorte.

Concernant la tolérance à la première dose, 28 patients n'ont présenté aucun événement indésirable. Toutefois, une patiente a développé une bradycardie à 46 bpm, effet secondaire bien connu du fingolimod, nécessitant une surveillance cardiaque à l'initiation. Une autre patiente a signalé une diarrhée transitoire. Un cas isolé d'œdème maculaire a été recensé, confirmant la rareté mais la nécessité de surveiller ce type de complication ophtalmologique. Par ailleurs, un épisode d'urticaire a été rapporté chez une patiente, suggérant une réaction d'hypersensibilité au médicament.

Plusieurs études ont comparé l'efficacité du Fingolimod à celle d'autres TMM dans la SEP-RR. Concernant la comparaison avec le diméthyl fumarate (DMF), les études suggèrent une efficacité comparable en termes de réduction du taux de poussées et du ralentissement de la progression du handicap en situation réelle (11). Une méta-analyse indirecte ajustée a indiqué une efficacité similaire sur les résultats cliniques, mais

potentiellement de meilleurs résultats rapportés par les patients avec le DMF (12). Une étude de cohorte japonaise a montré des taux annualisés de poussées comparables, mais une persistance plus élevée avec le DMF par rapport au Fingolimod (13). Une autre étude a suggéré une supériorité du Fingolimod sur le DMF dans l'atteinte du statut NEDA-3 chez les patients passant d'un traitement auto-injectable (14).

En comparaison avec l'acétate de glatiramère et l'interféron- β , le Fingolimod a montré une efficacité supérieure dans le contrôle de la réactivation de la maladie après l'arrêt du natalizumab (15). L'essai ASSESS a démontré la supériorité du Fingolimod 0,5 mg sur l'acétate de glatiramère dans la réduction du taux annualisé de poussées et des lésions IRM (16).

Bien que les essais comparatifs directs entre le Fingolimod et certaines autres TMM soient limités, les données disponibles suggèrent que le Fingolimod démontre généralement une efficacité comparable ou supérieure à de nombreux autres traitements couramment utilisés pour la SEP-RR, en particulier en termes de réduction des poussées et de résultats IRM. Le choix entre le Fingolimod et d'autres TMM comme le diméthyl fumarate peut dépendre de facteurs individuels propres au patient, tels que les antécédents, les profils de tolérance, les préférences du patient et les caractéristiques spécifiques de l'activité de la maladie (13).

Les études d'extension à long terme des essais initiaux de phase III (FREEDOMS, TRANSFORMS) et l'étude (LONGTERMS) ont fourni des informations cruciales sur l'efficacité et la sécurité du Fingolimod sur des périodes prolongées (17). Ces études ont mis en évidence le maintien de faibles taux annualisés de poussées sur plusieurs années de traitement par

Fingolimod (17). Une réduction continue de la perte de volume cérébral et une proportion significative de patients restant exempts de progression du handicap à long terme ont également été observées (18). Le profil de sécurité est resté cohérent dans ces études à long terme, sans identification de nouveaux problèmes de sécurité majeurs (3).

L'étude LONGTERMS, qui a évalué des patients jusqu'à 14 ans d'exposition au Fingolimod, a confirmé son profil de sécurité et les faibles niveaux soutenus d'activité et de progression de la maladie (19). L'étude d'extension TRANSFORMS a montré une amélioration continue de l'efficacité après le passage de l'interféron- β -1a au Fingolimod, avec une réduction du TAP et de l'activité IRM (17).

Tableau 3 : Résumé des Schémas d'Étude et des Principaux Critères d'Évaluation

criteres	EVOLUTION	TRANSFORMS	FREEDOMS
type d'étude	Observationnelle, prospective, monocentrique (Italie)	Essai de phase 3, double aveugle, randomisé avec comparateur actif	Essais de phase 3, double aveugle, randomisés, contrôlés par placebo
durée	24 mois	12 mois	24 mois
population	261 patients SEP-RR débutant le fingolimod	Adultes SEP-RR, fingolimod vs interféron β -1a	Adultes SEP-RR, fingolimod vs placebo
critere principal	Activité IRM et clinique, NEDA-4	Réduction du TAP (0,5 mg fingolimod	Réduction du TAP à 24 mois

	modifié	vs interféron) à 12 mois	
taux annualisé de poussées TAP	TAP réduit (non chiffré dans l'étude)	↓ de 52% (0,5 mg vs interféron) à 12 mois	↓ de ~54% (0,5 mg vs placebo) à 24 mois
progression de l'invalidité	22,9% NEDA-4 modifié à 24 mois .	Pas de différence significative à 1 an, mais ↓ atrophie cérébrale à long terme	FREEDOMS : HR = 0,70 (significatif) ; FREEDOMS II : HR = 0,83 (NS)
résultats IRM	47,5% sans activité IRM ; 61,1% <40% des lésions devenant des trous noirs	Moins de lésions T2, gadolinium et ↓ atrophie cérébrale maintenue	↓ lésions T2 et gadolinium ; ↓ perte de volume cérébral
NEDA (No Evidence of Disease Activity)	47,5% sans activité ; 22,9% atteignent NEDA-4 modifié	Augmentation du NEDA post passage à fingolimod (analyse extension)	Analyse 7 ans : proportion soutenue atteignant NEDA-4 sous fingolimod
Phase d'extension	Non spécifiée	Oui (évaluation à long terme, patients switchés inclus)	Oui (efficacité, sécurité à long terme, switch placebo inclus)

Vignette clinique

Il s'agit d'un patient de 21 ans, sans antécédents particuliers, suivi depuis l'âge de 13 ans pour une sclérose en plaques forme récurrente-rémittente. Le patient avait initialement été traité par interféron bêta-1a (Avonex®). Cependant, en raison de la survenue de poussées sous ce traitement, un switch vers fingolimod a été proposé. Le patient avait 14 ans et pesait 45 kg. la dose de fingolimod utilisé était de 0,5 mg par jour.

Le traitement par Fingolimod a été globalement bien toléré, sans effets indésirables. L'évolution clinique a été très favorable, marquée par l'absence de nouvelles poussées. Le score EDSS à 5 ans était à 0

Les IRM de contrôle réalisées à un an et à 5 ans ont montré une stabilité des lésions, sans apparition de nouvelles anomalies.

Le suivi ophtalmologique n'a pas révélé d'œdème maculaire. Sur le plan biologique, une lymphopénie de grade 3 a été constatée, motivant une adaptation posologique du Fingolimod à un comprimé un jour sur deux. Toutefois, cette modification a été associée à une aggravation clinique malgré la stabilité radiologique. La possibilité de passer au natalizumab a été envisagée, mais écartée en raison de la positivité du virus JC. Le schéma standard du Fingolimod (un comprimé par jour) a donc été repris, avec un suivi rapproché du taux de lymphocytes. Une améliorations des taux de lymphocytes a été constaté après la reprise du traitement.

Cette observation illustre parfaitement l'efficacité et la bonne tolérance du Fingolimod dans la prise en charge de la sclérose en plaques de forme récurrente-rémittente.

Elle rejoint les données de la littérature, qui confirment le bénéfice du Fingolimod dans la population pédiatrique. En effet, ce traitement dispose désormais d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour une utilisation chez les enfants et adolescents atteints de sclérose en plaques.

L'essai de phase III PARADIGMS a joué un rôle déterminant dans l'évaluation de l'efficacité du fingolimod chez les enfants atteints de SEP récurrente. Cette étude, randomisée, en double aveugle et multicentrique, a comparé le fingolimod à l'interféron bêta-1a chez des patients âgés de 10 à moins de 18 ans pendant une période allant jusqu'à deux ans (18). Le critère d'évaluation principal était le taux annualisé de rechute (TAR). Les résultats ont démontré une réduction significative de 82 % du TAR chez les patients traités par fingolimod (0,12 rechute par an) par rapport à ceux ayant reçu de l'interféron bêta-1a (0,67 rechute par an) (19).

Ces résultats indiquent une efficacité supérieure du fingolimod par rapport à l'interféron bêta-1a dans la réduction de la fréquence des poussées chez les enfants atteints de SEP.

L'essai PARADIGMS a démontré que le fingolimod entraîne une réduction significative de l'activité de la sclérose en plaques à l'IRM, comparativement à l'interféron bêta-1a (20). Ce traitement est également associé à une progression plus lente du volume des lésions et à un ralentissement de l'atrophie cérébrale (21). Ces résultats indiquent que le

fingolimod pourrait avoir un effet bénéfique sur l'activité subclinique de la maladie ainsi que sur sa progression chez les enfants atteints de SEP.

Ces résultats mettent en avant l'intérêt du Fingolimod comme une option thérapeutique efficace et bien tolérée dans cette population particulière, où la maîtrise précoce de l'activité inflammatoire est cruciale pour limiter l'évolution du handicap à long terme.

Avant d'initier le traitement par Fingolimod, il est recommandé de réaliser plusieurs évaluations de référence, notamment une numération sanguine (NFS), un bilan hépatique (transaminases et bilirubine), un électrocardiogramme (ECG), un examen ophtalmologique et une évaluation du statut viral vis-à-vis du virus varicelle-zona (6). Une surveillance du patient est impérative pendant au moins 6 heures après la première dose, avec des mesures horaires du pouls et de la pression artérielle, ainsi qu'un enregistrement de l'ECG (6). Un examen ophtalmologique de suivi est nécessaire après 3 à 4 mois de traitement pour dépister un éventuel œdème maculaire, et une surveillance périodique de la fonction hépatique est également préconisée (6).

Le fingolimod est contre-indiqué en cas d'antécédents récents d'événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, AVC, insuffisance cardiaque décompensée), de certains troubles du rythme cardiaque (bloc auriculo-ventriculaire de second ou troisième degré non appareillé, syndrome du sinus malade) et en présence d'un allongement de l'intervalle QTc (6). Par ailleurs, une attention particulière doit être portée à la médication concomitante, certaines substances pouvant interagir avec le fingolimod et majorer les risques cardiovasculaires (4). En raison de son

potentiel tératogène, une contraception hautement efficace est également requise chez les femmes en âge de procréer pendant toute la durée du traitement (6).

Une revue systématique a examiné l'utilisation d'un schéma posologique alterné du fingolimod (administration un jour sur deux) comme stratégie potentielle pour atténuer certains effets indésirables, notamment la lymphopénie et l'élévation des enzymes hépatiques (21). Bien que cette approche puisse apparaître intéressante dans certains cas, les données actuelles demeurent insuffisantes pour en confirmer la sécurité et l'efficacité. De plus, plusieurs publications ont émis des réserves, mettant en garde contre un risque possible de réactivation de l'activité de la maladie avec ce type de schéma thérapeutique (21).

Dans notre série, aucun patient n'a été traité selon un schéma alterné. Tous ont reçu le fingolimod selon les recommandations standard (0,5 mg/jour), et les effets indésirables observés ont été globalement bien contrôlés sans nécessiter d'ajustement posologique. Ce choix thérapeutique, fondé sur les recommandations actuelles, a permis d'éviter toute instabilité potentielle de la maladie liée à une posologie réduite.

Ces observations renforcent l'idée que, malgré les effets secondaires parfois observés, une surveillance rigoureuse et une prise en charge adaptée permettent généralement de maintenir le traitement à dose standard, sans compromettre la sécurité ni l'efficacité. Ainsi, dans l'état actuel des connaissances, le recours à une posologie alternée doit rester exceptionnel et encadré par des données robustes encore à établir.

CONCLUSION

En résumé, le Fingolimod est une TMM orale efficace pour la SEP-RR, agissant principalement en séquestrant les lymphocytes dans les ganglions lymphatiques et en modulant les récepteurs SIP (2). Les essais cliniques ont démontré sa capacité à réduire significativement le taux de poussées, à ralentir la progression du handicap et à limiter l'activité de la maladie à l'IRM (3). Bien que généralement bien toléré, le Fingolimod est associé à certains risques qui nécessitent une surveillance appropriée, notamment des effets cardiaques lors de la première dose, un risque accru d'infections et un potentiel d'œdème maculaire et d'élévation des enzymes hépatiques (6).

RESUME

Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie auto-immune chronique affectant le système nerveux central. Le Fingolimod, un traitement oral ciblant la forme récurrente-rémittente (SEP-RR), a amélioré la prise en charge des patients en facilitant l'observance thérapeutique.

Objectifs

L'étude vise à analyser l'impact du Fingolimod sur l'évolution de la SEP, en évaluant son efficacité clinique et ses effets à long terme afin d'optimiser la prise en charge des patients.

Méthodologie

L'étude repose sur une analyse rétrospective portant sur 30 patients atteints de SEP-RR, suivis au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Hassan II. Les informations cliniques et paracliniques ont été extraites des dossiers médicaux et ont fait l'objet d'une analyse descriptive et analytique. Les paramètres évalués incluent le score EDSS (Expanded Disability Status Scale), les résultats d'imagerie par résonance magnétique (IRM), la réponse clinique, ainsi que les effets secondaires liés au traitement.

Résultats

La cohorte de l'étude était constituée de 30 patients, dont 9 hommes et 21 femmes, avec un âge moyen de 32 ans. Avant l'introduction du Fingolimod, 16 patients étaient naïfs de traitement de fond, tandis que 14 avaient déjà été traités avec des médicaments tels que l'Avonex, l'Imurel ou l'Endoxan.

Les raisons principales pour lesquelles ces patients ont changé de traitement étaient : des poussées survenant malgré le traitement antérieur

dans 9 cas, des effets secondaires dans 2 cas, et des problèmes d'accès au traitement dans 1 cas.

Concernant l'efficacité clinique, le score EDSS a montré une amélioration notable, passant de 1,75 à 1,2 après un an de traitement. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) a révélé une stabilité de la charge lésionnelle au bout d'un an, sans apparition de nouvelles lésions.

Sur le plan clinique l'évolution a été marquée par l'aggravation chez 50% des patients (15 patients) , une amélioration chez 40% (12 patients) et une aggravation chez 10% (3 patients)

En ce qui concerne la tolérance, des effets indésirables ont été rapportés, dont la lymphopénie chez 11 patients. Une complication ophtalmologique a également été signalée chez un patient. Trois patients ont présenté des poussées cliniques malgré le traitement. Lors de la première prise de Fingolimod, 28 patients ont bien toléré le médicament, tandis qu'un patient a présenté une bradycardie transitoire et un autre des diarrhées transitoires.

Discussion

Le Fingolimod a démontré une efficacité clinique en réduisant les poussées et les lésions cérébrales, avec un bon profil de tolérance global. Malgré certains effets indésirables (lymphopénie, complications ophtalmologiques), son utilisation reste justifiée par ses bénéfices en matière de contrôle de la maladie et de confort d'administration.

Conclusion

Le Fingolimod apparaît comme une option thérapeutique efficace et bien tolérée dans la prise en charge de la SEP-RR, offrant une stabilisation ou une amélioration clinique chez la majorité des patients.

FICHE D'EXPLOITATION

Dans le cadre du suivi thérapeutique des patients atteints de sclérose en plaques, en particulier sous Fingolimod, la mise en place d'une fiche d'exploitation revêt une importance majeure. Cet outil structuré permet de centraliser et d'organiser l'ensemble des données cliniques, biologiques, radiologiques et thérapeutiques propres à chaque patient, tout en assurant une traçabilité rigoureuse du parcours de soins. Grâce à cette fiche, il est possible d'identifier les comorbidités pouvant influencer la tolérance au traitement, de suivre l'évolution de la maladie à travers des marqueurs objectifs (nombre de poussées, score EDSS, imagerie par IRM), et de détecter précocement d'éventuels effets indésirables. Elle facilite également l'évaluation comparative de l'efficacité du traitement avant et après son initiation, tout en apportant un support précieux pour la prise de décision thérapeutique (maintien, arrêt ou changement de traitement). En somme, la fiche d'exploitation constitue un outil indispensable pour une approche individualisée, sécurisée et fondée sur des données objectives dans la prise en charge de la SEP.

Afin de collecter de manière rigoureuse et homogène les données cliniques, biologiques et radiologiques de chaque patient, une fiche d'exploitation dédiée a été élaborée comme support central de notre étude.

fiche d'exploitation : sclérose en plaque sous fingolimod

Identité :

- Nom et prénom :
- IP :
- Age :

- Sexe :

ATCD :

- Présence de comorbidités :
 - Diabète
 - Hypertension
 - IDM , AVCI
 - Angor instable
 - Insuffisance cardiaque
 - Insuffisance hépatique
 - Infections VIH
 - VZV
 - Autre (préciser)
- Prise médicamenteuse : Bloquants , antiarythmique
- Vaccinations recommandées avant fingolimod : réalisées / non réalisées

Données cliniques

- Âge au moment de l'inclusion :
- Âge au diagnostic de la SEP :
- Antécédents familiaux de SEP : Oui / Non
- Forme clinique de la SEP :
 - Récurrente-rémittente
 - Secondairement progressive
 - Autre (préciser)
- Date de mise sous traitement par fingolimod :
- Durée de suivi sous fingolimod (en mois) :

IRM :

- Charge lésionnelle (faible , modérée ou importante)
- Prise de gado

Bilan pré thérapeutique :

- NFS
- Bilan hépatique
- Sérologie (vih , vzv)
- Examen ophtalmologique (oedeme maculaire)
- ECG : intervalle QT
- Examen dermatologique : pour exclure un tumeur maligne de la peau

Données thérapeutiques

- Traitements antérieurs :
 - Interférons bêta
 - Acétate de glatiramère
 - Natalizumab
 - Autres (préciser)
- Motif du passage à fingolimod :
 - Échec thérapeutique
 - Effets secondaires intolérables
 - Autre (préciser)

Efficacité du traitement

- Nombre de poussées avant fingolimod (12 mois précédents) :
- Nombre de poussées sous fingolimod (par an) :
- Échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) :
 - Avant fingolimod :

- Après fingolimod (dernier suivi) :
- Imagerie (IRM cérébrale et médullaire) :
 - Activité inflammatoire à l'IRM avant fingolimod (nombre de lésions rehaussées) :
 - Évolution sous fingolimod : stable / progression

Tolérance et effets indésirables

- Effets secondaires notés :
 - Bradycardie
 - Lymphopénie
 - Infections (type et gravité)
 - Maculopathie
 - Autre (préciser)
- Arrêt du traitement : Oui / Non
 - Si Oui, motif d'arrêt :
 - Intolérance
 - Échec thérapeutique
 - Autre (préciser)

suit

- Suivi ophtalmologique : normal / anomalies détectées (préciser)
- Suivi biologique (lymphocytes) :
 - Valeur avant traitement :
 - Valeur minimale pendant le traitement :
 - Dernière valeur disponible :

Évaluation globale

- Réponse au traitement :
 - Réponse favorable (amélioration/stabilisation)
 - Réponse insuffisante (progression clinique ou radiologique)
- Décision thérapeutique actuelle :
 - Maintien du traitement
 - Changement de traitement (préciser)

REFERENCES

1. Sánchez-Sanz A., Muñoz-Viana R., Sabín-Muñoz J., Moreno-Torres I., Brea-Álvarez B., Rodríguez-De la Fuente O., García-Merino A., Sánchez-López A.J. Response to Fingolimod in Multiple Sclerosis Patients Is Associated with a Differential Transcriptomic Regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024;25(3):1372.MDPI
2. Ingwersen J., Aktas O., Hartung H.P. Fingolimod in multiple sclerosis: mechanisms of action and clinical efficacy. *Clinical Immunology*, 2012;142(1):15–24.
3. Scott L.J. Fingolimod: a review of its use in the management of relapsing–remitting multiple sclerosis. *Drugs*, 2011;71(10):1365–1387.
4. StatPearls. Fingolimod. *StatPearls Publishing*, 2024. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459455/>
5. Willis M.A., Cohen J.A. Fingolimod therapy for multiple sclerosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2013;14(14):2045–2056.SAGE Journals
6. Singer B.A. Initiating oral fingolimod treatment in patients with multiple sclerosis. *International Journal of MS Care*, 2013;15 Suppl 1:1–9.
7. Filippi M., Preziosa P., Meani A., et al. Effects of fingolimod on focal and diffuse damage in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis – The "EVOLUTION" study. *Multiple Sclerosis Journal*, 2024;30(2):123–134.
8. Kantor D., Bright J.R., Chitnis T., et al. Real-world persistence with fingolimod for the treatment of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2018;22:1–9.
9. Khatri B.O. Fingolimod in the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis: long-term experience and an update on the clinical evidence.

Therapeutic Advances in Neurological Disorders, 2016;9(2):130–147.

SAGE Journals

10. Wu X., Li Y., Zhang N., et al. Different Doses of Fingolimod in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta–Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Pharmacology*, 2021;12:654321.
11. Lorscheider J., Benkert P., Lienert C., et al. Comparative analysis of dimethyl fumarate and fingolimod in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 2020;267(1):113–120. SpringerLink
12. Fox R.J., Chan A., Gold R., et al. Comparative effectiveness using a matching–adjusted indirect comparison between delayed–release dimethyl fumarate and fingolimod for the treatment of multiple sclerosis. *Current Medical Research and Opinion*, 2016;32(4):695–703.
13. Shimazaki S., Yamamoto Y., Tanaka K., et al. Comparative effectiveness, persistence, and adherence of dimethyl fumarate and fingolimod in patients with multiple sclerosis in Japan: A cohort study. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*, 2025;11(1):2055217325.
14. Prosperini L., Fanelli F., Pozzilli C. Fingolimod vs dimethyl fumarate in multiple sclerosis: A real–world propensity score–matched study. *Neurological Sciences*, 2018;39(5):841–847.
15. Iaffaldano P., Lucisano G., Pozzilli C., et al. Fingolimod versus interferon beta/glatiramer acetate after natalizumab suspension in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 2015;21(2):190–194.

16. Cree B.A.C., Bennett R., Goodman A., et al. Efficacy and Safety of 2 Fingolimod Doses vs Glatiramer Acetate for the Treatment of Patients With Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, 2020;77(5):553–563.
17. Cohen J.A., Barkhof F., Comi G., et al. Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomised TRANSFORMS study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2015;86(9):990–997. SAGE Journals
18. Piri Cinar B., Yildiz M., Akman–Demir G. Narrative review based on fingolimod therapy in pediatric MS. *Pediatric Neurology*, 2023;137:1–7.
19. Chitnis T., Arnold D.L., Banwell B., et al. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta–1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 2018;379(11):1017–1027.
20. Cohen J.A., Khatri B.O., Barkhof F., et al. Extended treatment with fingolimod for relapsing multiple sclerosis: the 14–year LONGTERMS study results. *Multiple Sclerosis Journal*, 2019;25(10):1431–1441.
21. Ghadiri F., Sahraian M.A., Shaygannejad V., et al. Alternate dosing of fingolimod in relapsing–remitting multiple sclerosis: A systematic review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2023;69:104426.