



**HAL**  
open science

## Sclérose en Plaques : les traitements de fond peuvent-ils être arrêtés après 50 ans en cas de forme inactive de la maladie ?

Anne-Laure Kaminsky

### ► To cite this version:

Anne-Laure Kaminsky. Sclérose en Plaques : les traitements de fond peuvent-ils être arrêtés après 50 ans en cas de forme inactive de la maladie ?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. hal-01932415

**HAL Id: hal-01932415**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932415>**

Submitted on 23 Nov 2018

**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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2018

## **THÈSE**

Pour obtenir le grade de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Dans le cadre du troisième cycle de médecine spécialisée

Par

**Anne-Laure KAMINSKY**

Le 21 juin 2018

**Sclérose en Plaques : les traitements de fond peuvent-ils être arrêtés  
après 50 ans en cas de forme inactive de la maladie ?**

### **Membres du jury :**

Monsieur Le Professeur Marc DEBOUVERIE

Président

Monsieur Le Professeur Francis GUILLEMIN

Juge

Madame Le Professeur Louise TYVAERT

Juge

Monsieur Le Docteur Guillaume MATHEY

Juge et Directeur



**Président de l'Université de Lorraine** :  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT** :

**Doyen de la Faculté de Médecine**  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen  
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Asseseurs :**

**Premier cycle :** Dr Julien SCALA-BERTOLA

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Président de Conseil Pédagogique* : Pr Bruno CHENUUEL

*Formation à la recherche* : Dr Nelly AGRINIER

*SIDES* : Pr Laure JOLY

*Relations Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER

*CUESIM* : Pr Stéphane ZUILY

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie* : Dr Guillaume VOGIN

*Commission de prospective facultaire* : Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

*Orthophonie* : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES* : Dr Mathias POUSSEL

*Plan Campus* : Pr Bruno LEHEUP

*International* : Pr Jacques HUBERT

=====  
**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====  
**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGÉ - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET - Professeur Alain GERARD - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET - Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUUEL - Professeur François MARCHAL

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)**

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY  
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GENIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN  
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim  
OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques  
JONAS (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie Cellulaire*)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis  
HAUTEMANIÈRE

**2<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)**

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien  
BROSEUS

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ;  
radiothérapie*)**

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)**

Docteure Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien  
SCALA-BERTOLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)**

Docteur Nicolas GIRERD

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE  
PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Rhumatologie*)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)



**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Docteure Elisabeth STEYER

**54<sup>ème</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES**

Madame Christine DA SILVA-GENEST

**19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DEMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS

Monsieur Nick RAMALANJAONA

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

**66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIETNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

## REMERCIEMENTS

**A mon Maître et Président de Thèse,**

**Monsieur Le Professeur Marc Debouverie,**

**Professeur de Neurologie**

Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée en me proposant ce très beau sujet de travail et d'en avoir accepté la présidence.

Je vous remercie également pour vos conseils, vos enseignements, votre bienveillance et votre grande disponibilité tout au long de mon internat.

Que ce travail soit l'expression de ma sincère gratitude et de mon plus profond respect.

**A notre Maître et Juge,  
Monsieur Le Professeur Francis Guillemin,  
Professeur de Santé Publique**

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail et espérons qu'il saura retenir votre intérêt.

Vos qualités et compétences suscitent toute notre estime.

Veillez recevoir l'assurance de notre considération et de notre plus profond respect.

**A mon Maître et Juge,  
Madame Le Professeur Louise Tyvaert,  
Professeur de Neurologie**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Je vous remercie également pour vos enseignements, votre sens clinique, votre disponibilité, et votre dynamisme.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

**A mon Juge et Directeur de Thèse,  
Monsieur Le Docteur Guillaume Mathey,  
Docteur en Neurologie**

Je te remercie pour toute l'aide que tu m'as accordée pour cette thèse et te remercie d'en avoir assuré la direction.

Merci pour ton énorme disponibilité, tes connaissances et tes nombreuses explications (statistiques entre autres).

J'ai également beaucoup apprécié de travailler à tes côtés, notamment à Metz. Merci pour tes enseignements, ton dynamisme et ta bonne humeur.

Que ce travail soit l'expression de ma sincère gratitude et de mon respect.

**A Monsieur le Docteur Omorou et Monsieur Marc Soudant,**

Merci pour votre aide, vos explications, et la réalisation de toutes les études statistiques.

**A l'ensemble des médecins du service de neurologie du CHRU de Nancy,**

**Professeur Louis Maillard, Professeur Luc Taillandier,**

**Docteurs Arosoaie, Beauchesne, Blonski, Carpentier, Frismand, Hopes, Humbertjean, Jonas, Klemina, Lacour, Lonchamp, Michaud, Mione, Pittion-Vouyovitch, Richard, Schaff et Vignal.**

Merci pour tous vos enseignements, votre encadrement, votre accompagnement et votre sympathie durant tout mon internat.

Merci en particulier, à l'équipe de Neurovasculaire : merci à Lisa (ma première cointerne, qui m'a énormément appris et épaulé, dès les premiers jours de mon internat), merci à Gioia (pour ton aide dans le service, et ta grande disponibilité, pour mon mémoire en particulier, toujours dans la bonne humeur). Merci à Sébastien Richard, pour tous tes enseignements, lors des visites ou lors des gardes, merci pour ta disponibilité, ton dynamisme et ton aide pour mon mémoire. Merci à Jean-Christophe Lacour, pour tes enseignements et le plaisir de travailler à tes côtés.

Merci à Irina, pour tout ce que tu m'as appris, pour ta gentillesse et ta disponibilité.

Merci à Solène, pour tes connaissances et ta sympathie.

Merci à Maud, pour ton aide au début de mon internat en tant que cointerne, puis plus tard pour tes enseignements en ENMG en particulier.

Merci à Sophie Pittion pour ton expérience et ta gentillesse.

**Au personnel paramédical et aux secrétaires du service de neurologie de Nancy,**

Merci à tous pour l'aide apportée au quotidien, votre soutien et votre bonne humeur.

Merci en particulier aux équipes de neurovasculaire et de neuro-oncologie, avec qui c'est un plaisir de travailler (et de goûter) dans une ambiance chaleureuse.

**Aux médecins du service de neurologie du CHR de Metz, avec qui j'ai eu le plaisir de réaliser un semestre,**

Un grand merci à Monsieur le Docteur Godet, pour son expérience clinique et sa gentillesse.

Je remercie le Professeur Ducrocq, pour ses enseignements et sa bienveillance.

Merci à l'ensemble des médecins (actuels ou anciens) du service, et en particulier à Lavinia (et sa joie de vivre, ses soirées déguisées, son accent, etc.), au Dr Guaragna, au Dr Baillot, à Céline Renkes et à Ana Enea.

**Aux médecins, au personnel paramédical et aux secrétaires du centre de rééducation de Lay Saint Christophe,**

Merci de m'avoir accueillie durant un semestre, merci pour votre bonne humeur et votre gentillesse. Merci en particulier au Docteur Alice Fraser, au Docteur Nathalie Khalil, et au Docteur Hélène Guesdon.

**Au laboratoire Inserm U1119 du Professeur Mensah-Nyagan à Strasbourg,**

**Au Professeur Jérôme De Sèze,**

Merci de m'avoir accueillie durant mon année de recherche, et de m'avoir fait découvrir le monde des neurosciences.

Un grand merci en particulier au Docteur Susana Brun, pour sa gentillesse, sa bonne humeur, et merci de m'avoir fait découvrir, entre autres, la culture et la cuisine vénézuélienne.

**Au service de Neurophysiologie Clinique du Professeur Naccache à la Pitié-Salpêtrière,**

Merci aux médecins, aux manipulateurs radio, et aux secrétaires, pour leur accueil, leur gentillesse, et leur bienveillance. Un grand merci en particulier au Docteur Thierry Maisonobe, au Professeur Emmanuel Fournier, au Docteur Pierre Bouche, et aux Docteurs Karine Viala, Timothée Lenglet, Tanja Stojkovic, Corinne Dupel-Pottier, Nadine Le Forestier, et Jacques D'Anglejan, pour m'avoir fait partager leurs connaissances hors-norme et leurs savoir-faire en ENMG, le tout avec sympathie et dans une ambiance chaleureuse.

**Au service de Neuroradiologie du CHRU de Nancy,**

Qui après avoir accepté mes nombreuses demandes d'imageries durant mon internat, m'accueille en tant qu'interne pour ce dernier semestre. Merci pour votre encadrement et vos enseignements.

## **A ma famille,**

A ma maman, merci pour ta présence et ton soutien depuis toujours.

A mon frère Nicolas, sur qui j'ai toujours pu compter.

A mon oncle et parrain Norbert, et à ma tante Gaby, pour leur soutien et tous les moments partagés.

A ma tata et à mon tonton de Metz, Viviane et Lucien, qui m'ont vue grandir.

A Jean-Marie, pour son soutien et ses enseignements, en particulier culinaire et œnologique.

A Michèle pour sa gentillesse et ses accueils en Bretagne.

A ma tante Danièle, éloignée géographiquement, mais que j'ai eu le plaisir de retrouver.

A Françoise, Carlo, Ursula, Yves et Larissa.

A la mémoire de mon père, avec qui j'aurais aimé partager ce moment.

## **A mes anciens ou actuels co-internes de neurologie de Nancy, qui pour certains sont devenus bien plus que des collègues,**

Par ordre d'ancienneté : merci à Camille (partie pour de nouvelles aventures et qui nous manque), Basile (et ses talents pour la cuisine et les déguisements), Clotilde (révolution), Mathieu (avec qui j'ai adoré travailler 6 mois à Metz, merci d'avoir supporté ma musique disco et merci pour ta bonne humeur et ton énergie perpétuelles!), Noémie, Guillaume Princesse Pische (qui nous manque beaucoup, malgré le fait qu'il nous a abandonné pour manger des mauricettes), Walid, Mathilde (accompagnement moral et informatique pour ces derniers mois, avec qui j'ai enfin le plaisir de travailler !), Thomas (Moselle Est !), Nicolas (et ses tatouages improbables), Nolwenn, Marion (que j'adore et à qui j'adore envoyer des sms qui ne servent à rien), Micka (et son célèbre déhanché), Hélène (avec qui, malgré son sens de l'organisation, j'ai adoré travailler), Morgan (j'espère que ta chemise sera lavée ET repassée), Arnaud (malgré ses préférences footballistiques), Emmanuelle, et les petits jeunes que j'apprends tout juste à connaître : Inès, Pauline, Anaïs, Lysiane, Salomé, Chloé, Jason, Pauline, Sarah, Armand, Marian, Amaury et Gabriel.

Merci également aux internes « pièces rapportées » de la neurologie, que nous avons adoptés : Guillaume Moreau et Celso Pouget!

Le meilleur pour la fin : un grand merci à Claire et Jennifer, mes deux coups de cœur de mon internat : merci pour tous les bons moments passés ensemble, à l'hôpital et en dehors, vous m'avez manqué pendant mon absence de Nancy, j'ai hâte de retravailler avec vous, et j'espère que notre amitié perdurera au fil des années.



**Merci également à mes anciennes co-internes de Lay Saint Christophe,**

Morgane et Emilie, qui vont louper spécialement un match de l'équipe de France pour assister à ma thèse. Merci pour les discussions, les goûters et les matchs! C'était un plaisir de vous rencontrer et de travailler avec vous, et c'est à présent un bonheur de vous revoir à chaque fois.

**Merci à mes anciennes co-internes de Paris,** Anna, Estelle, Leila et Charline en particulier.

**Merci à mes nouveaux co-internes de neuroradiologie,** pour leur aide informatique et merci en particulier à Sophie, pour toute son aide et ses explications dans la bonne humeur.

**Merci à mes amis de très longue date, anciens malgrangiens ou amis de la faculté,** que je vois trop peu souvent : Clémence, Lucie, Amélie, Araz, Julia, Quentin et Frédéric.

Et enfin merci à tous ceux avec qui j'ai partagé et je continue de partager ma passion de la danse, certains depuis 24 ans, à Nancy ou à Paris : Franck, Nadège, Antoine, Kévin et tous les autres.

## SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque »

# TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	19
I INTRODUCTION GENERALE DU SUJET.....	20
1. Sclérose en Plaques : généralités et épidémiologie.....	20
2. Présentation clinique.....	21
3. Diagnostic de SEP.....	22
4. Evolution de la maladie et évaluation du handicap.....	24
5. Traitement de la SEP.....	24
5.1. Remise en cause de l'utilité des traitements de fond à long terme au vu de l'évolution naturelle de la maladie.....	25
5.2. Effets indésirables et coût des traitements.....	25
6. Etudes publiées sur l'arrêt des traitements de fond.....	26
7. Objectif de notre étude.....	30
8. Présentation de la cohorte ReLSEP et méthodologies utilisées pour cette étude.....	30
9. Bibliographie.....	33
II COULD DISEASE-MODIFYING THERAPIES BE STOPPED OVER AGE 50 IN THE ABSENCE OF RELAPSE FOR PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS ? .....	37
1. INTRODUCTION.....	37
2. MATERIALS AND METHODS.....	38
2.1 Definition of the population and inclusion criteria.....	38
2.2 Outcome measures.....	39
2.3 Propensity score.....	39
2.4 Statistical analyses.....	39
2.5 Subgroup analysis.....	40
3. RESULTS.....	40
3.1 Characteristics of the population and follow-up.....	40
3.2 Survival analysis.....	41
3.3 Subgroup analysis (only the patients with a RR form at baseline).....	42
3.4 Sensitivity analysis.....	43

4. DISCUSSION .....	43
TABLES .....	46
FIGURES.....	52
BIBLIOGRAPHY .....	59
III CONCLUSION .....	62
1. Sclérose en Plaques : rappel du contexte .....	62
2. Objectif de notre étude et méthodologies utilisées.....	62
3. Résultats principaux de notre étude et discussion.....	63
4. Conclusion et perspectives .....	65
5. Bibliographie.....	66

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

CNIL : commission nationale de l'informatique et des libertés

DMT : disease-modifying therapy

EDMUS : european database for multiple sclerosis

EDSS : expanded disability status scale

EGS : EDMUS grading scale

HLA : human leucocyte antigen

HR : hazard ratio

HSV : herpes simplex virus

IPTW : inverse probability of treatment weighting

IRM : imagerie par résonance magnétique

LEMP : leucoencéphalopathie multifocale progressive

MRI : magnetic resonance imaging

MS : multiple sclerosis

NEDA : no evidence of disease activity

PP : primaire progressive

Q25 : first quartile

ReLSEP : registre lorrain de sclérose en plaques

RR : récurrente-rémittente : relapsing-remitting

SD : standard deviation

SEP : sclérose en plaques

SNC : système nerveux central

SP : secondairement progressive : secondary progressive

SPr : score de propension

VZV : virus varicelle zona

# I INTRODUCTION GENERALE DU SUJET

## 1. Sclérose en Plaques : généralités et épidémiologie

La Sclérose en Plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique du système nerveux central (SNC) de l'adulte jeune, qui se caractérise par une démyélinisation et une perte axonale, atteignant la substance blanche et la substance grise [1]. Les mécanismes étiologiques restent incertains, mais semblent impliqués des facteurs génétiques (population caucasienne plus touchée, gènes du groupe HLA) et environnementaux (tels que le tabagisme, l'infection au virus Epstein-Barr, la carence en vitamine D, le faible ensoleillement durant l'enfance, et l'obésité). Il existe également une nette prédominance féminine de cette pathologie.

La SEP atteint 2.5 millions de personnes dans le monde [2] avec une prévalence hétérogène selon les zones géographiques. En effet, la prévalence est plus élevée en Amérique du Nord et en Europe. On note ainsi un gradient Nord-Sud de prévalence de la maladie, au sein de l'Europe entre les différents pays, et au sein même de la France : en France, 100 000 personnes sont atteintes de la SEP, avec une prévalence de 150 pour 100 000 habitants. Du fait du gradient Nord-Sud, les prévalences sont plus élevées dans les régions du nord-est de la France par rapport aux régions du sud-ouest (Figure 1). Ainsi, en Lorraine, la prévalence est de 200 cas pour 100 000 habitants [3-4].

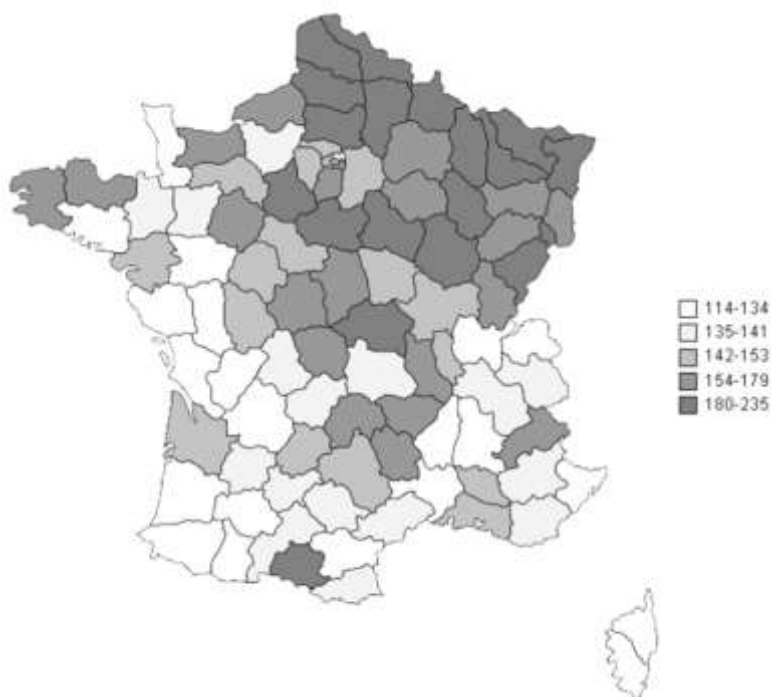


Figure 1 : Prévalence de la SEP en France selon les départements (nombre de cas pour 100 000 habitants) : gradient Nord-Sud (carte géographique adaptée de Foulon et al. [3])

## 2. Présentation clinique

Cliniquement, la maladie se caractérise par des poussées, qui sont définies par la survenue, la récurrence, ou l'aggravation de symptômes neurologiques, qui durent au moins 24 heures. Ces symptômes doivent survenir en l'absence de fièvre ou d'infection, et à distance d'au moins 30 jours de la précédente poussée [5]. D'un point de vue physiopathologique, une poussée est l'expression d'une inflammation focale, aiguë et récurrente du SNC [6], et elle est le reflet d'une plaque de démyélinisation dans la substance blanche. Les oligodendrocytes, qui sont à l'origine de la remyélinisation dans le SNC, permettent en général une récupération clinique de la poussée. Par ailleurs, les symptômes neurologiques des poussées sont variés et dépendent de la localisation de la plaque de démyélinisation. Les poussées peuvent donc se manifester par des troubles moteurs, des troubles sensitifs, une baisse d'acuité visuelle (névrite optique rétrobulbaire), des troubles sphinctériens, une atteinte du tronc cérébral, etc.

Le deuxième évènement clinique qui caractérise la SEP est la progression, qui se définit par une aggravation clinique continue des symptômes neurologiques. La phase de progression et d'accumulation du handicap correspond à une perte axonale chronique, progressive et diffuse, qui dépasse les capacités de compensation du SNC [1].

A partir de ces deux évènements cliniques qui caractérisent la SEP (poussée et progression), ont été définies différentes formes de la maladie. La première de ces formes est la forme récurrente-rémittente (RR). Elle se caractérise par la survenue de poussées, la récupération avec ou sans séquelle entre les poussées, et une stabilité clinique entre celles-ci. Cette forme RR est la plus fréquente au début de la maladie et représente initialement 85% des SEP. Elle débute vers l'âge de 30 ans [7], et dans 40 à 50% des cas de forme RR, il existe après un délai médian de 15 à 29 ans (après le début de la forme RR) [8], un passage en forme appelée secondairement progressive (SP). La forme SP est donc définie par l'aggravation irréversible des symptômes sur plus de 6 mois, après une phase RR, avec ou sans exacerbation aiguë surajoutée [6] [9]. Le taux de conversion d'une forme RR en forme SP est estimé à 2-3% par an [10-11]. Les mécanismes à l'origine de cette conversion ne sont pas encore bien déterminés, mais la conversion semblerait fortement liée à l'âge du patient, et non au déroulement de la phase RR [2].

En plus de ces formes RR et SP, il existe une forme de SEP commençant d'emblée par une phase progressive, qui est donc nommée forme primaire progressive (PP), et qui concerne 15% des patients.

Par conséquent, on différencie cliniquement la poussée et la progression, et on distingue trois formes de SEP (forme RR, forme SP et forme PP). Cependant, les patients d'une même forme clinique n'ont pas forcément le même profil d'évolution. Par exemple, un patient ayant une forme RR peut ne pas présenter de poussées pendant un intervalle de temps, et les patients ayant une forme progressive de la maladie peuvent avoir des poussées surajoutées ou non. De nouvelles définitions se sont donc ajoutées à ces trois formes de SEP. Ainsi, on définit une SEP (de forme RR, SP ou PP) comme étant active ou inactive selon qu'il y ait ou non des poussées: l'activité de la maladie est définie par la survenue de poussées cliniques ou la présence à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de lésions se rehaussant après

injection de gadolinium ou de nouvelles lésions en séquence T2. De la même façon, les formes progressives ne progressent pas de manière uniforme, et peuvent ne pas progresser pendant un laps de temps. On définit donc qu'une forme SP ou PP peut être en cours de progression (avec une augmentation d'une dysfonction neurologique ou du handicap) ou non, selon qu'il y ait des preuves de progression ou non à un instant t [9].

### 3. Diagnostic de SEP

Le diagnostic de SEP repose sur des arguments cliniques, des arguments iconographiques (IRM) et des arguments biologiques (analyse du liquide céphalorachidien). A l'IRM (cérébrale et médullaire), les lésions se présentent sous la forme d'hypersignaux ovoïdes de la substance blanche en séquence T2, sous la forme d'hyposignaux en séquence T1, et les lésions récentes se rehaussent après injection de gadolinium (Figure 2). Ces lésions de SEP se localisent dans les régions péri-ventriculaire, juxta-corticale, corticale, sous-tentorielle et médullaire. L'analyse du liquide céphalorachidien, quant à lui, retrouve dans la majorité des cas des bandes oligoclonales et un index d'immunoglobulines G élevé (reflet d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines G). La protéinorachie est normale ou modérément augmentée, de même que la cytorachie.

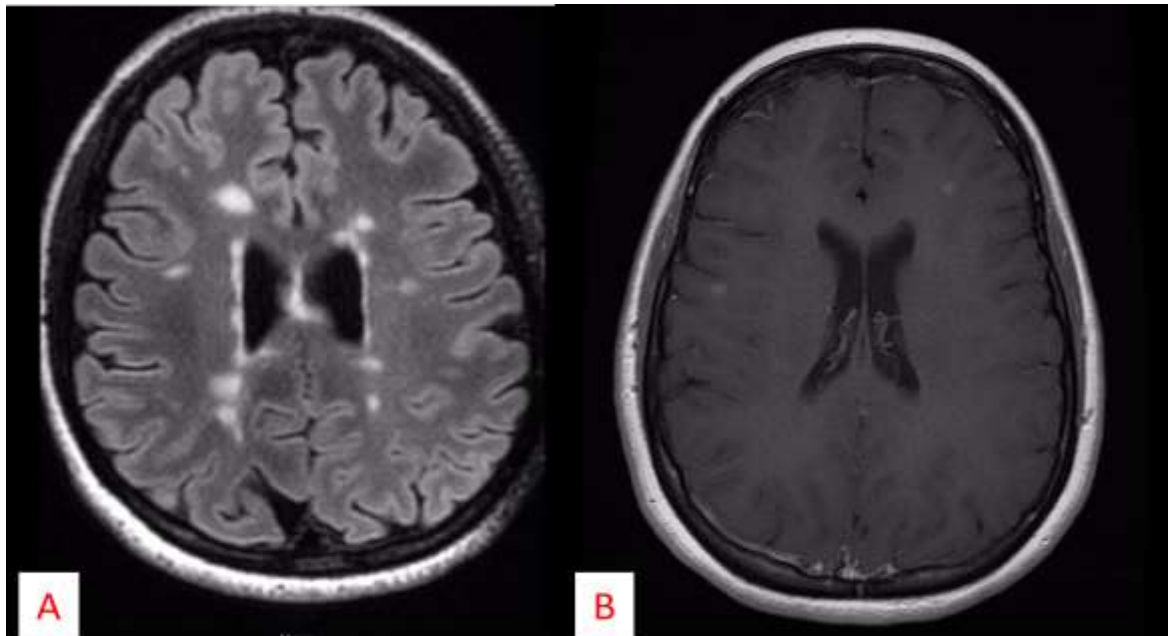


Figure 2 : IRM cérébrale (A : séquence T2 flair ; B : séquence T1 avec injection de gadolinium) : multiples lésions en hypersignal T2, et deux lésions se rehaussant après injection de gadolinium

A partir de ces examens complémentaires, le diagnostic de SEP peut être établi selon les critères de McDonald, qui ont évolué au fil des années (2001 [12], puis 2005 [13], puis 2010 [5], puis 2017 [14]) et qui ont remplacé les critères de Poser, avec une nécessité de démontrer,



sur la clinique et/ou l'imagerie une dissémination temporelle et spatiale des lésions inflammatoires (Tableau 1). La dissémination spatiale correspond à une atteinte de plusieurs régions du SNC (au-moins deux localisations différentes). Ainsi, une dissémination spatiale en IRM est définie par la présence d'au moins une lésion en séquence T2 dans au moins deux régions du SNC, parmi les localisations péri-ventriculaire, juxta-corticale/corticale, infra-tentorielle et médullaire. La dissémination temporelle, quant à elle, correspond à une succession d'épisodes neurologiques dans le temps, et peut être démontrée par la présence d'une nouvelle lésion en séquence T2 ou d'une lésion se rehaussant après injection de gadolinium sur l'IRM, en comparaison à une imagerie précédente; ou elle peut être démontrée également par la présence simultanée de lésions ne se rehaussant pas et de lésions se rehaussant après injection [5]. Depuis les critères de 2017, la ponction lombaire peut permettre de remplacer les critères de dissémination temporelle, si l'analyse du liquide céphalorachidien retrouve des bandes oligoclonales d'immunoglobulines G surnuméraires.

**Tableau 1** : Critères de McDonald 2017 pour définir une SEP de forme RR [14]

Présentation clinique	Critères additionnels requis
≥ 2 poussées, preuve clinique de la présence ≥ 2 lésions	aucun
≥ 2 poussées, preuve clinique de la présence d'une seule lésion	dissémination spatiale à prouver (IRM ou nouvelle poussée clinique impliquant une autre localisation)
1 poussée, preuve clinique de la présence ≥ 2 lésions	dissémination temporelle à prouver (IRM, ou bandes oligoclonales dans le liquide céphalorachidien, ou nouvelle poussée clinique)
1 poussée, preuve clinique de la présence d'une seule lésion	dissémination temporelle à prouver (IRM, ou bandes oligoclonales dans le liquide céphalorachidien, ou nouvelle poussée clinique), dissémination spatiale (IRM ou nouvelle poussée clinique impliquant une autre localisation)

Critères paracliniques 2017	Définitions
Dissémination spatiale	- ≥ 1 lésion T2 dans au-moins 2 régions du système nerveux central parmi ces régions: péri-ventriculaire, juxtacorticale ou corticale, sous-tentorielle, et médullaire
Dissémination temporelle	- Présence simultanée de lésions se rehaussant après injection de gadolinium et de lésions ne se rehaussant pas - Ou apparition d'une nouvelle lésion T2 ou se rehaussant après injection de gadolinium sur une IRM de suivi - Ou bandes oligoclonales dans le liquide céphalorachidien

La SEP de forme PP est quant à elle définie, si en plus d'une progression de la maladie sur un an, au moins deux critères sur les trois suivants sont remplis : présence d'au moins une lésion (péri-ventriculaire, juxta-corticale/corticale, ou infra-tentorielle) en séquence T2 à l'IRM cérébrale, présence d'au moins deux lésions en séquence T2 sur l'IRM médullaire, présence de bandes oligoclonales dans le liquide céphalorachidien.

#### 4. Evolution de la maladie et évaluation du handicap

Au fil du temps et de la progression de la maladie, s'installe progressivement un handicap. Pour permettre de quantifier ce handicap au cours du suivi, il existe une échelle de cotation, l'EDSS (Expanded Disability Status Scale) [15], qui est également utilisée dans les études. C'est une cotation combinée de paramètres fonctionnels (système pyramidal, cérébelleux, tronc cérébral, fonction sensitive, visuelle, intestinale et urinaire, et cognitive) et de la marche. Cette échelle va de 0.0 (examen neurologique normal), à 10.0 (décès du patient lié à la SEP). Par exemple, un score EDSS à 6.0 correspond à la nécessité d'une aide unilatérale pour parcourir 100 mètres, et le délai médian avant d'atteindre ce score est estimé entre 20 et 27 ans à partir du début de la maladie (âge médian de 45.5 ans en cas de forme SP) [16–18]. Les délais médians à partir du début de la maladie avant l'atteinte des scores EDSS 4, 6 et 7 sont influencés par l'âge du patient, la forme de SEP (délai plus court en cas de phase progressive par rapport à la phase récurrente-rémittente), le sexe, les symptômes en début de maladie, le degré de récupération après la première poussée, le délai entre les 2 premières poussées, et le nombre de poussées dans les 5 premières années de la maladie. Par contre le passage d'un EDSS 4 à des EDSS plus élevés (6-7) est indépendant de ces variables. Ainsi, à partir d'un certain seuil, la maladie évolue indépendamment de la sévérité initiale de la maladie (concept de SEP amnésique) [10].

#### 5. Traitement de la SEP

Dès le diagnostic de SEP de forme RR établi, un traitement de fond doit être instauré. Lors de l'introduction de ce traitement, il existe deux stratégies en fonction de la sévérité de la maladie : soit une première ligne est instaurée, et en cas d'efficacité insuffisante, le traitement est remplacé par une deuxième ligne thérapeutique (stratégie d'escalade) ; soit un traitement de deuxième ligne est d'emblée instauré en cas de maladie très active [19].

Les traitements de fond conventionnels de première ligne de la SEP de forme RR sont l'interféron béta (1a, 1b, et 1a pegylé), l'acétate de glatiramère, le teriflunomide et le diméthyl fumarate, et les traitements conventionnels de seconde ligne sont le natalizumab, alemtuzumab, la mitoxantrone, et le fingolimod (ce dernier médicament est considéré comme un traitement de première ligne dans certains pays comme les Etats-Unis).

En plus de ces traitements de fond, il existe un traitement des poussées : il s'agit d'une corticothérapie administrée par voie intraveineuse pendant quelques jours, qui a pour but d'accélérer la récupération de la poussée, et non pas de prévenir la survenue d'autres poussées (ce qui est le rôle du traitement de fond).

L'objectif optimal des traitements de fond serait donc d'obtenir le statut NEDA [20] (no evidence of disease activity : pas de signe d'activité de la maladie), qui est défini par l'absence de nouvelles lésions en séquence T2 ou de lésions se rehaussant après injection de gadolinium à l'IRM, l'absence de poussée clinique, et l'absence de progression du score EDSS.

### 5.1. Remise en cause de l'utilité des traitements de fond à long terme au vu de l'évolution naturelle de la maladie

Ainsi, les traitements de fond (immunomodulateurs ou immunosuppresseurs) ont pour objectif de réduire l'inflammation, de diminuer le taux de poussées, et de limiter le nombre et les nouvelles lésions inflammatoires à l'IRM [21]. Or, au fil du temps, l'évolution naturelle de la SEP se caractérise par une diminution de l'inflammation avec l'âge, et donc par une diminution de l'activité de la maladie et du risque de poussées. Le taux de poussées diminue ainsi de 17% tous les 5 ans, et le taux annualisé par rapport à l'âge diminue à partir de l'âge de 30 ans et après 5 ans de maladie [22]. Les poussées sont donc dépendantes de l'âge et de la durée d'évolution de la maladie. Par exemple, à une phase tardive, les poussées surviendraient majoritairement dans les 5 ans après le début de la phase secondairement progressive, et avant 55 ans [23]. En effet, chez les patients âgés atteints de SEP avec une longue durée de maladie, l'infiltration inflammatoire diminue dans les études anatomopathologiques, et est comparable à des sujets sains non atteints de SEP [24]. Ainsi, avec l'âge, soit la maladie reste en forme RR avec une activité de plus en plus faible, voire une inactivité de la maladie, et dans ce cas, les traitements de fond deviendraient inutiles ; soit la phase SP débute, durant laquelle l'efficacité des traitements de fond est très discutée.

En effet, l'efficacité des thérapies pour prévenir l'aggravation du handicap et le passage en phase SP est controversée dans les études observationnelles. Ainsi, plusieurs études ont montré, en comparant l'évolution de patients traités par interféron à des patients non traités, que le traitement dans les formes RR ne retardait pas l'atteinte d'un score EDSS 6, et dans les formes SP ne retardait pas la progression du handicap, mais diminuait le nombre de poussées [25–29]. A l'inverse, selon d'autres travaux, les traitements de première ligne permettraient de retarder l'apparition de la phase SP [10] [30], et limiterait la progression du handicap durant cette phase [31], mais l'âge moyen des patients traités dans cette dernière étude était de 41 ans, et donc l'étude a été réalisée précocement dans cette phase de la maladie.

Par conséquent, comme l'inflammation diminue au fil du temps, et comme les traitements ont une efficacité limitée et controversée sur la progression du handicap et dans les phases tardives de la maladie, ceux-ci pourraient devenir inutiles, sauf en cas de persistance de poussées surajoutées.

### 5.2. Effets indésirables et coût des traitements

En plus de l'efficacité limitée et controversée des traitements après une longue durée d'évolution de la maladie, la prise de médicaments immunomodulateurs (agissant sur des aspects spécifiques de l'immunité) ou immunosuppresseurs (comme la mitoxantrone ou l'alemtuzumab agissant sur l'immunité innée) à long terme, et en particulier chez les sujets âgés, n'est pas sans risque.

Il existe en effet une augmentation du risque d'infections opportunistes et communautaires avec ces traitements. Par exemple, le teriflunomide, qui entraîne souvent une

neutropénie, est associé à une augmentation du risque d'infections respiratoires de faible sévérité (infections otorhinolaryngées, grippe). Le diméthyl fumarate, quant-à-lui, entraîne une leucopénie. Il existe également un risque plus élevé d'infections à herpes virus (HSV et VZV) et d'infections respiratoires avec le fingolimod, et d'infections du SNC à HSV et VZV avec le natalizumab. Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont aussi été décrits avec le diméthyl fumarate, le fingolimod et le natalizumab, avec 731 cas décrits en juin 2017 pour ce dernier traitement, et la durée du traitement était un facteur de risque de développer une LEMP [32].

En plus de ce risque infectieux lié aux traitements et à leur durée, l'âge avancé est un facteur prédisposant aux infections, lors de l'usage des traitements immunomodulateurs, et en particulier un facteur prédisposant aux infections sévères (avec augmentation de la mortalité) et à la LEMP. De plus, la survenue d'une LEMP chez un sujet âgé est de moins bon pronostic que sa survenue chez un sujet plus jeune [32].

Aux risques infectieux, il faut ajouter le risque de cancers, qui est également augmenté avec l'âge sous immunomodulateurs. Sous fingolimod, il existe, par exemple, un risque de lymphome et de carcinome basocellulaire, et sous natalizumab un risque de mélanome [33].

Par ailleurs, l'utilisation à long terme de ces médicaments altère la qualité de vie des patients de par leurs effets secondaires habituels: syndrome pseudogrippal et réactions au site d'injection pour l'interféron et l'acétate de glatiramère ; alopecie et diarrhée pour le teriflunomide ; flush et troubles gastro-intestinaux pour le diméthyl fumarate, par exemple [2]. Ces traitements et leurs effets secondaires peuvent aussi entraîner une lassitude du patient. En effet, les effets indésirables conduisant le plus fréquemment à un arrêt du traitement par interféron beta, par exemple, sont les symptômes pseudo-grippaux, la dépression, la fatigue, et les réactions au site d'injection [34].

En plus de ces effets secondaires à long terme et de l'efficacité très controversée et limitée des traitements immunomodulateurs à une phase tardive de la maladie, s'ajoute le coût élevé de ces traitements. Aux Etats-Unis par exemple, le coût annuel moyen par personne des traitements de première génération (comme l'interféron et l'acétate de glatiramère) est de plus de 60 000 dollars, et de 10 000€ en Europe [35-36].

Les balances bénéfice-risque et coût-bénéfice seraient donc en défaveur de la poursuite du traitement à partir d'un certain âge.

## 6. Etudes publiées sur l'arrêt des traitements de fond

Devant ces arguments, l'arrêt du traitement de fond pourrait donc être justifié, en cas d'inactivité de la maladie et après une certaine durée d'évolution de la SEP. Mais les conditions pour pouvoir arrêter le traitement, sans risque pour le patient, ne sont pas encore déterminées.

Il existe des recommandations au Royaume-Uni qui préconisent un arrêt des traitements de première ligne en cas de phase SP et de perte de la marche (avec ou sans aide) persistante

pendant 6 mois, et les recommandations américaines concluent à l'absence de preuve de bénéfice du traitement par interféron en cas d'EDSS supérieur ou égal à 6.5. Mais malgré ces recommandations, beaucoup de patients de ces pays poursuivent leur traitement par crainte de l'arrêter [37]. Par ailleurs, il n'existe pas de recommandation concernant l'arrêt des traitements selon l'activité de la maladie ou l'âge des patients.

Pour déterminer si les traitements de fond peuvent être arrêtés sans risque en s'appuyant sur des résultats scientifiques, des études observationnelles ont été réalisées, avec des modalités d'arrêt de traitement différentes, et donc des résultats différents selon les études.

Par exemple, Kister et al. ont analysé les conséquences de l'arrêt du traitement de fond chez 426 patients, traités depuis au moins trois ans (par interféron ou acétate de glatiramère), en cas d'absence de poussée clinique depuis au moins 5 ans, sans critère d'âge à l'arrêt. L'âge médian était donc de 45.1 ans à l'arrêt, et les motifs d'arrêt de traitement étaient une intolérance au traitement, l'existence d'effets indésirables, et un manque d'amélioration clinique ou une progression de la maladie sous traitement. Aucune différence significative de délai avant la première poussée n'a été observée dans le groupe de patients ayant arrêté leur traitement, par rapport aux patients qui le poursuivaient (délai médian de 1.81 ans avant la première poussée). Seulement 36.4% des patients ayant arrêté leur traitement présentaient une poussée durant le suivi, contre 37.8% des patients ayant poursuivi leur traitement (suivi moyen de 5 ans). Cependant, la progression était plus rapide pour les patients arrêtant leur traitement (progression observée chez 33.5% des patients de ce groupe). La reprise du traitement, pour les patients ayant arrêté, permettait une réduction de la progression du handicap. Les auteurs ont également recherché des facteurs prédictifs de survenue d'une poussée et de progression du handicap : ainsi, les facteurs prédictifs de survenue d'une poussée étaient un âge jeune et un faible degré de handicap au moment de l'arrêt du traitement; et l'âge élevé était un facteur associé à la progression du handicap (augmentation du score EDSS) [38].

Birnbaum et al. ont étudié l'évolution sur un an, de 77 patients présentant une forme SP, sans activité de la maladie depuis au moins deux ans, ayant un âge médian de 61 ans au moment de l'arrêt du traitement. Ils ont comparé ce groupe à un groupe de 17 patients ayant une forme RR et arrêtant le traitement à un âge médian de 49 ans, sans critère d'inactivité de la maladie à l'arrêt. Pour le premier groupe, la probabilité de garder une maladie inactive après l'arrêt du traitement était quasiment de 90%, alors que dans le deuxième groupe, la probabilité de présenter une poussée était de 58%. Comme dans l'étude précédente, l'âge à l'arrêt était un facteur déterminant dans le premier groupe, puisque cette variable était la seule qui différait significativement entre les patients présentant une poussée (56 ans) et les patients dont la maladie restait inactive (61 ans) [39].

De plus, une étude française descriptive s'est intéressée à l'arrêt du traitement de fond en cas de forme SP. Les motifs d'arrêt étaient principalement une inefficacité des traitements sur la progression du handicap, des effets secondaires ou une lassitude du patient. L'âge moyen à l'arrêt du traitement des 100 patients étudiés était proche de celui des précédentes études, à savoir 47.2 ans. Le suivi moyen après arrêt du traitement était d'environ 5 ans. Ainsi, chez des patients présentant une forme SP depuis au moins 2 ans, arrêtant leur traitement par interféron ou acétate de glatiramère après au moins six mois de thérapie, le taux annualisé de poussées était resté stable à un an et trois ans après l'arrêt du traitement. La probabilité de présenter une poussée était de 6% à un an et de 14% à trois ans, et la probabilité de présenter un signe d'activité de la maladie (poussée clinique ou existence de lésions se rehaussant après injection de gadolinium à l'IRM) était de 13% à un an et de 33% à trois ans. Les facteurs associés à la survenue d'un signe d'activité de la maladie (clinique ou à l'IRM) étaient la présence de lésions se rehaussant après injection de gadolinium à l'IRM dans les trois ans précédant l'arrêt du traitement, l'arrêt du traitement à un EDSS inférieur à 6, et la prescription antérieure d'un traitement immunosuppresseur. Concernant la progression du handicap, 72% des patients présentaient une augmentation du score EDSS avant l'arrêt du traitement, et 47% durant les trois ans après l'arrêt. Cependant dans cette étude, il n'y avait pas de comparaison avec un autre groupe de patients identiques mais poursuivant le traitement, et 69% des patients avaient présenté des poussées dans les trois ans précédant l'arrêt [40]. D'après les résultats de cette étude, l'IRM cérébrale pourrait donc être utilisée avant de décider l'arrêt du traitement de fond, afin de vérifier l'absence d'activité de la maladie sur l'imagerie.

Bsteh et al. ont rapporté des résultats assez similaires, en observant une cohorte de 221 patients atteints de SEP de forme RR, qui arrêtaient leur traitement après 12 mois de thérapie, et qui étaient suivis au moins deux ans. Il n'y avait pas non plus de groupe contrôle. Cette étude a ainsi mis en évidence comme facteurs prédictifs de l'absence de poussées après arrêt du traitement, un âge supérieur à 45 ans au moment de l'arrêt, l'absence de poussées depuis au-moins quatre ans et l'absence de lésions prenant le contraste après injection de gadolinium à l'IRM. Les facteurs associés à une progression du handicap à l'arrêt du traitement étaient un score EDSS élevé, un âge supérieur à 45 ans et une longue durée de la maladie [41].

Par ailleurs, une étude brésilienne a pris en compte des critères d'inactivité clinique et iconographique, et a montré des résultats en faveur de l'arrêt du traitement. En effet, les patients atteints de SEP de forme RR, sans activité (clinique et à l'IRM) depuis au moins 5 ans, ont arrêté leur traitement (interféron bêta 1a ou bêta 1b pris depuis au moins 5 ans) et ont été suivis en moyenne 3 ans, sans comparaison à un groupe contrôle. L'âge des 40 patients au moment de l'arrêt du traitement n'est pas indiqué. Ainsi, 90% des patients n'ont pas présenté de poussée clinique durant le suivi (pour un suivi moyen de près de 4 ans), 85% n'avaient pas de nouvelle lésion à l'IRM, et 97.5% n'avaient pas d'augmentation du handicap [42].

Ces différents résultats suggèrent donc que l'arrêt du traitement de fond pourrait être envisagé, à partir d'un certain âge (non clairement défini), en cas d'inactivité clinique de la maladie et en l'absence de lésions récentes à l'imagerie.

Ainsi, l'arrêt du traitement ne peut pas se faire sous n'importe quelles conditions. En effet, deux études, chez 43 patients ayant une forme RR pour la première et 70 patients pour la seconde, ont montré qu'interrompre ou réduire la fréquence d'administration d'un traitement par interféron bêta, chez des sujets jeunes (âge moyen de 29 ans et 34.4 ans respectivement) après seulement 2 ans de thérapie, sans critère d'inactivité de la maladie à l'arrêt du traitement, conduisait durant le suivi (34 mois et 24 mois de suivi respectivement), à une augmentation du taux annualisé et du risque de poussées après l'arrêt, et à une majoration de l'aggravation du score EDSS (par rapport au moment où les patients étaient encore traités pour la première étude, et par rapport aux patients poursuivant leur traitement normalement pour la seconde étude). L'âge jeune était un facteur prédictif d'avoir une activité de la maladie [43-44].

De la même manière, Wu et al. ont montré qu'arrêter un traitement par interféron après un an de thérapie, à la phase SP, chez 21 patients, sans critère d'inactivité de la maladie (à un âge moyen de 49 ans) conduisait dans les 12 mois du suivi, à une aggravation du score EDSS et à une augmentation du nombre de lésions à l'IRM [45], par rapport à la période où les patients étaient encore sous traitement.

Une étude similaire a montré que la réduction de dose d'interféron bêta 1b chez 13 patients de forme RR traités depuis au-moins trois ans, sans activité ni progression de la maladie depuis 1 an, conduisait à un taux de poussées et un EDSS plus élevés, et des poussées plus précoces, comparativement au groupe traité par la dose standard, mais l'âge moyen des patients était également jeune (32-34 ans). Le suivi était de un an après la réduction de dose [46].

Toutes ces études montrent donc qu'il est risqué et délétère d'arrêter le traitement de fond ou d'en diminuer la dose chez les jeunes patients, ayant une maladie encore active.

De plus, lors de la discussion de l'arrêt d'une thérapie, il faut également prendre en compte la ligne du traitement. En effet, arrêter un traitement de deuxième ligne est plus risqué que d'arrêter un traitement de première ligne. Une étude a ainsi comparé, après arrêt du traitement, le devenir de patients traités par natalizumab depuis au moins 5 ans, ayant un âge médian de 50 ans et une inactivité de la maladie depuis 5 ans, à un groupe de patients (55 patients) traités par interféron (âge médian de 42 ans), tirés d'une cohorte rétrospective, qui avaient arrêté leur traitement pour des raisons variées (inactivité de la maladie, conversion en forme secondairement progressive ou échec du traitement). Dans le groupe de patients traités par natalizumab (petit effectif de 15 patients suivis 19 mois), 60% des patients présentaient une reprise de l'activité de leur maladie, dans les 4 à 9 mois après l'arrêt du traitement, et 33% ont présenté un rebond (défini par la reprise d'une activité de la maladie supérieure à l'activité qui était présente avant l'instauration du traitement). Dans le groupe de patients traités par interféron, la fréquence de poussées après l'arrêt du traitement était inférieure (35%). Arrêter un traitement de deuxième ligne serait donc plus à risque de reprise de l'activité de la maladie que d'arrêter un traitement de première ligne [47].

## 7. Objectif de notre étude

Comme nous l'avons vu précédemment, l'évolution naturelle de la SEP est caractérisée par une diminution de l'inflammation avec l'âge, et l'efficacité et l'utilité des traitements à action anti-inflammatoire sont donc limitées et controversées après une longue durée d'évolution de la maladie. A ces constatations s'ajoutent les effets secondaires habituels des traitements de fond qui altèrent au long cours la qualité de vie des patients, les risques infectieux et cancéreux qui augmentent avec la durée du traitement et avec l'âge du patient, et le coût onéreux de ces traitements. Ainsi, la question est de savoir si les traitements de fond de la SEP pourraient être arrêtés, à quel moment et dans quelles conditions, sans risque pour le patient. Les précédentes études observationnelles ont montré que l'arrêt du traitement ne devait pas se faire à un âge trop jeune et en cas d'activité de la maladie, et la nature du traitement de fond doit également être prise en compte. Cependant, ces études sur l'arrêt des traitements ont montré des résultats différents en termes de risques de poussée et de progression après l'arrêt, ce qui est en partie expliqué car les auteurs ont utilisé des critères d'inclusion variés (notamment par rapport à l'âge et au critère d'inactivité de la maladie au moment de l'arrêt). De plus, la majorité de ces études n'a pas comparé l'évolution des patients qui arrêtaient le traitement à celle d'un groupe de patients contrôles.

Par conséquent, l'objectif de notre étude était de comparer l'évolution de patients ayant une SEP RR à la phase initiale, de plus de 50 ans, ayant une inactivité clinique de la maladie depuis au moins trois ans, et qui arrêtaient leur traitement, par rapport à des patients ayant les mêmes caractéristiques cliniques mais qui poursuivaient leur traitement de fond.

Les critères de jugement choisis étaient le délai avant la première poussée à partir de la date de l'inclusion, le délai avant progression du handicap à partir de l'inclusion, et le délai avant la survenue d'un score EDSS de 6.

## 8. Présentation de la cohorte ReLSEP et méthodologies utilisées pour cette étude

Notre étude a été réalisée sur une cohorte de patients de Lorraine, région qui est caractérisée pour avoir une des prévalences de SEP la plus élevée de France.

Cette cohorte est la cohorte ReLSEP (Registre Lorrain de SEP), qui regroupe quasiment tous les cas de SEP de Lorraine. Les cas de SEP sont en effet recensés à travers le réseau régional, qui est composé de neurologues hospitaliers de la région (hospitaliers et hospitalo-universitaires) et de neurologues libéraux, de radiologues, biologistes, et infirmiers. Les données démographiques, cliniques et iconographiques sont collectées prospectivement depuis 2003, à partir de différentes sources (neurologues, centres de rééducation et réadaptation, systèmes d'assurance maladie), et enregistrées dans le système EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis) [7].



Comme notre étude était une étude observationnelle en vie réelle, où la randomisation n'était pas applicable, nous avons utilisé un score de propension (SPr) afin que les deux groupes de patients puissent être les plus comparables possible et afin de limiter les biais liés à la non-randomisation.

Cette méthodologie a été développée en 1983 par Rosenbaum et Rubin [48-50]. Le SPr correspond en général à la probabilité pour un patient de recevoir un traitement donné, et dans notre étude cela correspondait à la probabilité d'arrêter (ou de poursuivre) son traitement conditionnellement à un ensemble de caractéristiques initiales, qui composent le SPr. Dans une étude expérimentale, ce score est par définition à 0.5. Pour une étude observationnelle comme la nôtre, ce score varie d'un patient à l'autre, et est estimé à partir de données qui le composent. Le SPr permet de se rapprocher d'un schéma d'essai randomisé et donc d'estimer l'effet causal d'arrêter le traitement en évitant les biais de confusion. Le SPr est donc une variable regroupant plusieurs covariables, qui sont des variables cliniquement pertinentes, susceptibles d'être des facteurs de confusion, variables déterminées a priori, avant que la décision thérapeutique ne soit connue, et qui étaient des variables qui influençaient potentiellement le choix d'arrêter le traitement ou non. Le SPr correspondait ainsi à un ensemble de raisons qui auraient poussé le médecin à arrêter le traitement ou à le poursuivre.

Les variables choisies dans notre étude pour la construction de ce SPr étaient les suivantes: âge à l'inclusion, score EDSS à l'inclusion, lieu de prise en charge (centre de soin tertiaire soit centre hospitalo-universitaire, ou autres lieux de prise en charge), forme de SEP au moment de l'inclusion (RR ou SP), délai entre les premiers symptômes et l'inclusion, taux annualisé de poussées dans les deux ans précédant l'introduction du traitement présent au moment de l'inclusion, taux annualisé de poussées dans les deux ans suivant l'introduction de ce traitement, délai entre l'introduction de ce traitement et l'inclusion, âge et score EDSS à l'introduction de ce traitement, délai entre les premiers symptômes et l'introduction de ce traitement, et présence d'un autre traitement avant l'introduction de ce traitement (traitement présent au moment de l'inclusion). Après la sélection de ces variables, le SPr a été calculé par régression logistique.

Dans notre étude, nous avons ainsi utilisé le SPr dans une analyse par pondération inverse sur le score de propension (IPTW), dans laquelle le principe est de créer une pseudo-population où l'on applique pour chaque sujet une pondération inverse de sa probabilité d'arrêter (ou de poursuivre) le traitement. Nous avons également vérifié que les résultats obtenus par cette méthode étaient bien identiques à ceux réalisés avec deux autres types d'analyses utilisant le SPr. Nous avons d'abord confirmé nos résultats en réalisant un appariement des patients sur le SPr. Puis, nous avons effectué un ajustement par le SPr, comme dans une analyse multivariée classique.

En conclusion, les deux groupes de patients (arrêtant ou poursuivant le traitement de fond) constitués à partir de la cohorte ReLSEP, ont été comparés, dans le but de déterminer si les traitements de fond pourraient être arrêtés après 50 ans, en cas de forme de SEP initialement RR, et en cas d'inactivité clinique de la maladie depuis au moins trois ans.

## 9. Bibliographie

- [1] J. Correale, M. I. Gaitán, M. C. Ysrraelit, and M. P. Fiol, « Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment », *Brain*, vol. 140, n° 3, p. 527-546, Mar 2017.
- [2] D. M. Wingerchuk and B. G. Weinshenker, « Disease modifying therapies for relapsing multiple sclerosis », *BMJ*, vol. 354, p. i3518, Aug 2016.
- [3] S. Foulon, G. Maura, M. Dalichampt *et al.*, « Prevalence and mortality of patients with multiple sclerosis in France in 2012: a study based on French health insurance data », *J. Neurol.*, vol. 264, n° 6, p. 1185-1192, Jun 2017.
- [4] D. Pivot, M. Debouverie, M. Grzebyk *et al.*, « Geographical Heterogeneity of Multiple Sclerosis Prevalence in France », *PLoS ONE*, vol. 11, n° 12, Dec 2016.
- [5] C. H. Polman, S. C. Reingold, B. Banwell *et al.*, « Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria », *Ann. Neurol.*, vol. 69, n° 2, p. 292-302, Feb 2011.
- [6] C. Confavreux and S. Vukusic, « Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept », *Brain*, vol. 129, n° 3, p. 606-616, Mar 2006.
- [7] M. Debouverie, S. Pittion-Vouyovitch, S. Louis, F. Guillemin, and LORSEP Group, « Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort », *Eur. J. Neurol.*, vol. 15, n° 9, p. 916-921, Sep 2008.
- [8] M. Butler, M. L. Forte, N. Schwehr, A. Carpenter, and R. L. Kane, « Decisional Dilemmas in Discontinuing Prolonged Disease-Modifying Treatment for Multiple Sclerosis » Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), *Comparative Effective Reviews*, n° 150, Apr 2015.
- [9] F. D. Lublin, S. C. Reingold, J. A. Cohen *et al.*, « Defining the clinical course of multiple sclerosis », *Neurology*, vol. 83, n° 3, p. 278-286, Jul 2014.
- [10] H. Tedeholm, J. Lycke, B. Skoog *et al.*, « Time to secondary progression in patients with multiple sclerosis who were treated with first generation immunomodulating drugs », *Mult. Scler.*, vol. 19, n° 6, p. 765-774, May 2013.
- [11] C. Confavreux, S. Vukusic, and P. Adeleine, « Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process », *Brain J. Neurol.*, vol. 126, n° Pt 4, p. 770-782, Apr 2003.
- [12] W. I. McDonald, A. Compston, G. Edan *et al.*, « Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis », *Ann. Neurol.*, vol. 50, n° 1, p. 121-127, Jul 2001.
- [13] C. H. Polman, S. C. Reingold, G. Edan *et al.*, « Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria” », *Ann. Neurol.*, vol. 58, n° 6, p. 840-846, Dec 2005.
- [14] A. J. Thompson, B. L. Banwell, F. Barkhof *et al.*, « Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria », *Lancet Neurol.*, vol. 17, n° 2, p. 162-173, Feb 2018.

- [15] J. F. Kurtzke, « Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) », *Neurology*, vol. 33, n° 11, p. 1444-1452, Nov 1983.
- [16] C. Confavreux, S. Vukusic, T. Moreau, and P. Adeleine, « Relapses and progression of disability in multiple sclerosis », *N. Engl. J. Med.*, vol. 343, n° 20, p. 1430-1438, Nov 2000.
- [17] C. Confavreux and S. Vukusic, « Age at disability milestones in multiple sclerosis », *Brain J. Neurol.*, vol. 129, n° Pt 3, p. 595-605, Mar 2006.
- [18] H. Tremlett, Y. Zhao, and V. Devonshire, « Defining the natural history of MS: the need for complete data and rigorous definitions », *Mult. Scler.*, vol. 14, n° 8, p. 1142-1143; author reply 1144-1147, Sep 2008.
- [19] A. Gajofatto and M. D. Benedetti, « Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? », *World J. Clin. Cases WJCC*, vol. 3, n° 7, p. 545-555, Jul 2015.
- [20] D. L. Rotstein, B. C. Healy, M. T. Malik, T. Chitnis, and H. L. Weiner, « Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort », *JAMA Neurol.*, vol. 72, n° 2, p. 152-158, Feb 2015.
- [21] D. K. Li, G. J. Zhao, D. W. Paty, and University of British Columbia MS/MRI Analysis Research Group. The SPECTRIMS Study Group, « Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: MRI results », *Neurology*, vol. 56, n° 11, p. 1505-1513, Jun 2001.
- [22] H. Tremlett, Y. Zhao, J. Joseph, V. Devonshire, and UBCMS Clinic Neurologists, « Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 79, n° 12, p. 1368-1374, Dec 2008.
- [23] M. M. Paz Soldán, M. Novotna, N. Abou Zeid *et al.*, « Relapses and disability accumulation in progressive multiple sclerosis », *Neurology*, vol. 84, n° 1, p. 81-88, Jan 2015.
- [24] J. M. Frischer, S. Bramow, A. Dal-Bianco *et al.*, « The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains », *Brain*, vol. 132, n° 5, p. 1175-1189, May 2009.
- [25] A. Shirani, Y. Zhao, M. E. Karim *et al.*, « Association between use of interferon beta and progression of disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis », *JAMA*, vol. 308, n° 3, p. 247-256, Jul 2012.
- [26] Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group, « Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results », *Neurology*, vol. 56, n° 11, p. 1496-1504, Jun 2001.
- [27] O. Andersen, I. Elovaara, M. Farkkila *et al.*, « Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 75, n° 5, p. 706-710, May 2004.

- [28] H. Panitch, A. Miller, D. Paty, B. Weinshenker, and North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS, « Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study », *Neurology*, vol. 63, n° 10, p. 1788-1795, Nov 2004.
- [29] J. A. Cohen, G. R. Cutter, J. S. Fischer *et al.*, « Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS », *Neurology*, vol. 59, n° 5, p. 679-687, Sep 2002.
- [30] R. Bergamaschi, S. Quaglini, E. Tavazzi *et al.*, « Immunomodulatory therapies delay disease progression in multiple sclerosis », *Mult. Scler.*, vol. 22, n° 13, p. 1732-1740, Nov 2016.
- [31] « Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 352, n° 9139, p. 1491-1497, Nov 1998.
- [32] E. Grebenciucova and A. Pruitt, « Infections in Patients Receiving Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies », *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, vol. 17, n° 11, p. 88, Sep 2017.
- [33] E. Grebenciucova and J. R. Berger, « Immunosenescence: the Role of Aging in the Predisposition to Neuro-Infectious Complications Arising from the Treatment of Multiple Sclerosis », *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, vol. 17, n° 8, p. 61, Aug 2017.
- [34] K. E. T. O'Rourke and M. Hutchinson, « Stopping beta-interferon therapy in multiple sclerosis: an analysis of stopping patterns », *Mult. Scler.*, vol. 11, n° 1, p. 46-50, Feb 2005.
- [35] D. M. Hartung, D. N. Bourdette, S. M. Ahmed, and R. H. Whitham, « The cost of multiple sclerosis drugs in the US and the pharmaceutical industry », *Neurology*, vol. 84, n° 21, p. 2185-2192, May 2015.
- [36] C. A. Carroll, K. A. Fairman, and M. J. Lage, « Updated cost-of-care estimates for commercially insured patients with multiple sclerosis: retrospective observational analysis of medical and pharmacy claims data », *BMC Health Serv. Res.*, vol. 14, p. 286, Jul 2014.
- [37] R. Lonergan, K. Kinsella, M. Duggan, S. Jordan, M. Hutchinson, and N. Tubridy, « Discontinuing disease-modifying therapy in progressive multiple sclerosis: can we stop what we have started? », *Mult. Scler.*, vol. 15, n° 12, p. 1528-1531, Dec 2009.
- [38] I. Kister, T. Spelman, R. Alroughani *et al.*, « Discontinuing disease-modifying therapy in MS after a prolonged relapse-free period: a propensity score-matched study », *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 87, n° 10, p. 1133-1137, Oct 2016.
- [39] G. Birnbaum, « Stopping Disease-Modifying Therapy in Nonrelapsing Multiple Sclerosis », *Int. J. MS Care*, vol. 19, n° 1, p. 11-14, 2017.
- [40] J. Bonenfant, E. Bajeux, V. Deburghgraeve, E. Le Page, G. Edan, and A. Kerbrat, « Can we stop immunomodulatory treatments in secondary progressive multiple sclerosis? », *Eur. J. Neurol.*, vol. 24, n° 2, p. 237-244, Feb 2017.
- [41] G. Bsteh, J. Feige, R. Ehling *et al.*, « Discontinuation of disease-modifying therapies in multiple sclerosis – Clinical outcome and prognostic factors », *Mult. Scler. J.*, vol. 23, n° 9, p. 1241-1248, Aug 2017.

- [42] G. S. do Olival, V. B. Cavenaghi, V. Serafim, R. B. Thomaz, and C. P. Tilbery, « Medication withdrawal may be an option for a select group of patients in relapsing-remitting multiple sclerosis », *Arq. Neuropsiquiatr.*, vol. 71, n° 8, p. 516-520, Aug 2013.
- [43] M. Siger, A. Durko, A. Nicpan, M. Konarska, M. Grudziecka, and K. Selmaj, « Discontinuation of interferon beta therapy in multiple sclerosis patients with high pre-treatment disease activity leads to prompt return to previous disease activity », *J. Neurol. Sci.*, vol. 303, n° 1-2, p. 50-52, Apr 2011.
- [44] L. Prosperini, C. R. Mancinelli, C. Pozzilli *et al.*, « From high- to low-frequency administered interferon-beta for multiple sclerosis: a multicenter study », *Eur. Neurol.*, vol. 71, n° 5-6, p. 233-241, 2014.
- [45] X. Wu, P. Dastidar, H. Kuusisto, M. Ukkonen, H. Huhtala, and I. Elovaara, « Increased disability and MRI lesions after discontinuation of IFN-beta-1a in secondary progressive MS », *Acta Neurol. Scand.*, vol. 112, n° 4, p. 242-247, Oct 2005.
- [46] P. Barbero, E. Verdun, M. Bergui *et al.*, « High-dose, frequently administered interferon beta therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis must be maintained over the long term: the interferon beta dose-reduction study », *J. Neurol. Sci.*, vol. 222, n° 1-2, p. 13-19, Jul 2004.
- [47] J. Fagius, A. Feresiadou, E.-M. Larsson, and J. Burman, « Discontinuation of disease modifying treatments in middle aged multiple sclerosis patients. First line drugs vs natalizumab », *Mult. Scler. Relat. Disord.*, vol. 12, n° Supplement C, p. 82-87, Feb 2017.
- [48] T. Stürmer, M. Joshi, R.J. Glynn, J. Avorn, K.J. Rothman and S. Schneeweiss, « A review of the application of propensity score methods yielded increasing use, advantages in specific settings, but not substantially different estimates compared with conventional multivariable methods », *J. Clin. Epidemiol.*, May 2006.
- [49] P. R. Rosenbaum and D. B. Rubin, « The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects », *Biometrika*, vol. 70, n° 1, p. 41-55, 1983.
- [50] T. Filleron and F. Kwiatowski, « Le score de propension, une alternative crédible à la randomisation ? », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 103, n° 1, p. 113-122, Jan 2016.

## II COULD DISEASE-MODIFYING THERAPIES BE STOPPED OVER AGE 50 IN THE ABSENCE OF RELAPSE FOR PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS ?

### 1. INTRODUCTION

Multiple sclerosis (MS) affects 2.3 million people worldwide, and 100 000 in France [1]. The relapsing-remitting (RR) form represents 85% of cases, and a lot of treatments are used to reduce inflammation and thus the relapse rate and the progression of disability. The goal of these therapies would be to limit disease activity and to obtain the “NEDA” state (no evidence of disease activity), which is defined as the absence of new or enlarging lesions on magnetic resonance imaging (MRI) and the absence of clinical relapse or disability progression [2].

Over time and with age, inflammation and thus disease activity, decline, according to the natural history [3-4], and disease-modifying therapies (DMTs) would therefore be no longer indicated from some age. Indeed, the majority of the patients with a RR form develop secondary progressive (SP) MS, and in this form, relapses occur only in 5% of patients after age 55 and after 5 years of progressive disease onset [5]. Moreover the long-term safety of these expensive drugs, and especially in older patients, is not assured, with an increased risk of infections, in particular the risk of progressive multifocal leukoencephalopathy [6-7] and the effectiveness of DMTs to prevent disability progression is contested in elderly people, especially for progressive forms [8-11]. Decide to stop DMTs might be therefore justified, but the opportune time remains to be defined.

Previous studies on DMTs stop in different cohorts obtained contradictory results about relapse rates and progression. Some results supported the withdrawal of DMTs in case of inactivity [12-13] and others demonstrated a disease recurrence when DMTs were stopped [14-17]. The risks of relapse and disability after discontinuation could be driven by age at discontinuation and previous disease activity. After a long relapse-free period, younger patients could suffer from disease activity recovery and disability progression [18] after discontinuation, while elder patients presented no rebound in relapse rate, but a higher risk of disability accrual in comparison with those continuing drugs [19].

The aim of this population-based observational study was to evaluate whether stopping DMTs over age 50 in case of disease inactivity is not associated with an unfavourable evolution of the disease, for MS relapsing at onset, by describing and comparing the clinical evolution (relapse and irreversible disability) of patients who stopped DMTs and of those who continued their treatment, in the population of the ReLSEP (*Registre Lorrain des Scléroses En Plaques*: an exhaustive population register) [20-21].

## 2. MATERIALS AND METHODS

### 2.1 Definition of the population and inclusion criteria

Patients were identified through the ReLSEP, which includes almost all patients with MS in the Lorraine region (Eastern France) [21]. ReLSEP is an exhaustive certified registry for MS patients, collecting prospectively each incident case in Lorraine since 1996 (and partly retrospectively for prevalent cases at this date), using data from multiple sources (neurologists, rehabilitation centers, the Health Insurance systems and the French Hospital Information System database), in the standardized European Database for Multiple Sclerosis (EDMUS) System [22]. All patients gave their informed consents. This data collection was approved by the French National Commission for Data Protection and Liberties (CNIL n° 8493536 and 8493536 bis), and confidentiality and safety of the data were ensured in accordance with their recommendations.

Data were extracted on April 30<sup>th</sup> 2017.

Inclusion criteria were:

- a RR form of MS (including patients with a single relapse but with diagnosis criteria for MS) at the disease onset (at baseline: RR or SP form, the latest defined as the continuous worsening of symptoms for at least six months). Diagnosis of MS was established according to the Poser Criteria [23], before being superseded by the McDonald Criteria in 2001, 2005 and 2010 [24-26]
- women or men from 50 years old or more at baseline
- treatment for at least three months or more prior to baseline with first line drugs: interferon, glatiramer acetate, fingolimod, dimethyl fumarate, teriflunomide
- no clinical relapse (which was defined by the absence of new or recurrent neurologic symptoms that lasted at least 24 hours, in the absence of fever or infection [26]) within three years prior to baseline
- follow-up for at least three years after baseline.

Stoppers (patients who stopped DMTs) were defined as follows:

- stopping DMTs without reintroduction of any treatment within three months after discontinuation (decision of discontinuation based on patient's and treating neurologist's choices)
- the date of the withdrawal was the date of the inclusion (baseline).

Stayers (patients who continued DMTs) were defined as follows:

- continuation of the therapy at baseline and during the follow-up; or if DMT was stopped, reintroduction of an approved DMT within three months (interferon, glatiramer acetate, fingolimod, dimethyl fumarate, teriflunomide, and cyclophosphamide, mitoxantrone, natalizumab, alemtuzumab, mycophenolate mofetil, or azathioprine)
- the date of inclusion was the first date when the patient met inclusion criteria.

Each patient contributed a single time, either stoppers or stayers.



## 2.2 Outcome measures

The outcomes were the time to first relapse, the time to first disability progression (increase of 1 or more in the EDSS score (Expanded Disability Status Scale [27])) and the time to occurrence of EDSS score of 6 (which corresponds to the need of an unilateral assistance with walking 100 meters without rest). Patients with an EDSS score above 6 at baseline were not included for the analysis of this last outcome. The irreversible EDMUS Grading Scale (EGS) values (which translates irreversible EDSS scores into whole units and reflects the permanent disability apart from transient exacerbations) were used [22], named “EDSS” in the text for simplicity.

## 2.3 Propensity score

We calculated an individual propensity score of being a stopper or a stayer with a multivariate logistic regression modelling baseline characteristics supposed to be associated with the decision to stop or continue DMTs, and the clinical outcomes (relapses and progression after baseline). These variables were: age and EDSS score at baseline, care center (university-affiliated hospital = tertiary care centre; versus other centers), the form of MS at baseline (RR or SP), time period between first symptoms and baseline, the annualized relapse rate two years prior to the introduction of the “reference treatment” (the reference treatment was the treatment at baseline), the annualized relapse rate during two years following the introduction of the “reference treatment”, time period between the introduction of the “reference treatment” and baseline, age and EDSS score at introduction of the reference treatment, time period between the first symptoms and the introduction of this treatment, and the presence of another treatment than the “reference treatment” before the introduction of the “reference treatment”. The individual propensity score was used to calculate an individual inverse probability of treatment weighting (IPTW).

## 2.4 Statistical analyses

Continuous variables were expressed by means (standard deviation SD), and categorical variables by numbers and percentages. Statistical comparison involved use of Student t test for continuous or discrete variables and Pearson chi-square test for categorical variables weighted by the IPTW.

Median times and survival analyses were performed using the Kaplan-Meier method, and compared with Log-rank tests.

We analysed hazards of the outcomes (the first relapse, the first increase of 1 or more in the EDSS score, and occurrence of EDSS 6 after baseline) with IPTW. Cox regression models were used for these multivariate analyses, with the group (stoppers/stayers) as explanation variable, adjusted on the following covariates (if they were associated with the outcome at the

P-value <0.1 level during the bivariate step): sex, age at disease onset (continuous), disability after the first relapse (presence if EDSS  $\geq$  2), EDSS score after the first relapse (continuous), multifocal or monofocal symptoms during the first relapse, time period between the first two relapses (continuous), number of relapses during the first five years (continuous), EDSS score and age at baseline (continuous), disease duration at baseline (continuous), and form of MS at baseline (clinically isolated syndrome with criteria for MS diagnosis; RR; SP).

For all analyses, P-value <0.05 was considered statistically significant. Statistical analysis involved the use of SAS 9.4™ (SAS v9.4, SAS Inst., Cary, NC, USA).

## 2.5 Subgroup analysis

A subgroup analysis was carried out only with the patients which had a RR form of MS at baseline (including patients with a single relapse prior to baseline but with diagnosis criteria for MS), excluding patients with a SP form at baseline. Other inclusion criteria were the same.

## 3. RESULTS

### 3.1 Characteristics of the population and follow-up

At April the 30<sup>th</sup> 2017, 5306 patients had a RR form of MS at disease onset in the ReLSEP and after applying the inclusion criteria, there were 132 stoppers and 366 stayers (Figure 1).

The characteristics of the patients are given in Table 1. The reference treatment was almost always interferon or glatiramer acetate.

As there was no missing data for the variables of the propensity score, we could allocate a propensity score for each patient. Before the IPTW, stoppers were older and had a higher EDSS score at baseline and at the introduction of the reference treatment, and a longer disease duration at baseline, compared to stayers. Moreover, there were more patients with a RR form at baseline among stayers. After the IPTW, there was no more significant difference between stoppers and stayers for the variables used in the propensity score.

The mean follow-up was approximately 7.7 years (Standard Deviation: SD 3.4) (median follow-up of 7 years): 7.7 years (SD 3.3) for stayers (median: 7 years) and 7.6 years (SD 3.5) for stoppers (median: 7 years).

## 3.2 Survival analysis

### Times to first relapse

After baseline, 45.1% (165/366) of stayers and 33.3% (44/132) of stoppers had at least one relapse. Among those relapsing, the mean times of the first relapse were 5.1 (SD 3.6) for stoppers and 5.8 (SD 3.9) years for stayers, and during the follow-up, the mean annualized relapse rates were 0.21 (SD 0.15) and 0.23 (SD 0.13) respectively.

There was no significant difference ( $p=0.6114$ ) for the survival times to first relapse between stoppers and stayers: the first quartiles (Q25) were 2.2 years for the two groups (Figure 2).

The risk of relapses did not differ according to the groups (compared to stayers, the hazard ratio (HR) of relapses was 0.918 [0.723 to 1.164;  $p=0.4793$ ] for stoppers) (Table 2).

### Times to first disability progression

45.1% (165/366) of stayers and 45.5% (60/132) of stoppers had an increase of EDSS score in the follow-up, with a mean time for these patients of 5.3 (SD 3.4) and 4.8 (SD 3.6) years respectively.

The survival times to first disability progression were not significantly different ( $p=0.2292$ ) between stoppers and stayers: the first quartiles (Q25) were 3.3 years for the two groups (Figure 3).

The risk of EDSS score increasing did not differ according to the groups (compared to stayers, the HR of EDSS score increasing was 0.893 [0.706 to 1.130;  $p=0.3474$ ] for stoppers) (Table 3).

### Times to occurrence of EDSS score of 6

12.0% (41/341) of stayers and 28.6% (24/84) of stoppers reached an EDSS score of 6 during the follow-up, with a mean time for these patients of 7.1 (SD 3.3) and 5.4 (SD 3.3) years respectively.

There was no significant difference ( $p=0.3346$ ) for the survival times to occurrence of EDSS score of 6: the first quartiles (Q25) were 12.1 years for stayers and 8.8 years for stoppers (Figure 4).

However, stopping treatment was associated with an increased risk of occurrence of EDSS score of 6: compared to stayers, the HR was 3.395 [2.185 to 5.274;  $p < 0.0001$ ] for stoppers (Table 4).

### 3.3 Subgroup analysis (only the patients with a RR form at baseline)

The subgroup analysis was carried out in 324 patients, who had a RR form of MS at baseline: 274 stayers and 50 stoppers. The characteristics of these patients are given in Table 5.

Before the IPTW, the two groups were significantly different, especially for age at baseline and at the introduction of the reference treatment. After the IPTW, stoppers were significantly older and had a higher EDSS score at baseline.

The mean follow-up was approximately 7.1 years (SD 3.1) (median follow-up of 6.5 years): 7.4 years (SD 3.2) for stayers (median: 6.7 years) and 5.8 years (SD 2.2) for stoppers (median: 5.2 years).

#### Times to first relapse

46.7% (128/274) of stayers and 54.0% (27/50) of stoppers recorded a relapse in the follow-up after baseline. Among those relapsing, the mean times of the first relapse were 4.7 (SD 3.2) for stayers and 3.6 (SD 2.4) years for stoppers.

There was no significant difference ( $p=0.5677$ ) for the survival times to first relapse between stayers and stoppers: the first quartiles (Q25) were 2.2 years for the two groups (Figure 5).

The risk of relapses did not differ according to the groups. Compared to stayers, the HR of relapses was 1.187 [0.878 to 1.606;  $p=0.2659$ ] for stoppers (Table 6).

#### Times to first disability progression

During the follow-up, 42.0% (115/274) of stayers and 26.0% (13/50) of stoppers had an increase of EDSS score, with a mean time for these patients of 5.1 (SD 3.2) and 4.9 (SD 2.9) years respectively.

There was a significant difference ( $p=0.0332$ ) for the survival times to first disability progression, but this difference was in favour of the stoppers: the first quartile was 3.3 years for stayers, and this time could not be calculated for stoppers because of the low frequency of this event (Figure 6).

Stopping treatment was also significantly associated with a reduced risk of EDSS score increasing: compared to stayers, the HR was 0.472 [0.317 to 0.703;  $p=0.0002$ ] for stoppers (Table 7).

#### Times to occurrence of EDSS score of 6

3.7% (10/273) of stayers and 8.0% (4/50) of stoppers reached an EDSS score of 6 during the follow-up, with a mean time for these patients of 7.3 (SD 3.2) and 5.7 (SD 2.4) years respectively.

The survival times to occurrence of EDSS score of 6 were not significantly different ( $p=0.4899$ ): the first quartiles (Q25) could not be calculated for the two groups, because of the low frequency of this event (Figure 7).

Treatment discontinuation was significantly associated with an increased risk to occurrence of EDSS score of 6: compared to stayers, the HR was 4.440 [1.647 to 11.968;  $p=0.0032$ ] for stoppers (Table 8).

#### 3.4 Sensitivity analysis

The results achieved by the IPTW were confirmed with other methods, as propensity score matching and adjustment on the propensity score (data not shown).

### 4. DISCUSSION

In this propensity score-weighted population-based observational study, stopping DMTs over age 50 in case of disease inactivity for at least three years was not associated with an increased risk of relapses and of disability progression (clinical criteria of the “NEDA” state) in relapsing at onset MS patients. Our results did not show significant difference for the survival times to first relapse and to first disability progression and their respective hazards, between stoppers and stayers, in the whole cohort (including patients with a RR form or a SP form at baseline). Moreover, the results were similar in the subgroup of patients with a RR form at baseline: stopping treatment was not associated with an increased hazard of relapse or of disability progression, and there was no significant difference for the survival times to first relapse between stoppers and stayers. In this subgroup, the risk of disability progression was even significantly decreased for stoppers. Therefore, the risks for the clinical criteria of the “NEDA” state were not different between stoppers and stayers.

In addition to these criteria, we also investigated the risk to occurrence of EDSS score of 6, which was higher for stoppers, in the whole cohort and in the subgroup of patients with a RR form at baseline. However, stoppers were older and had a higher EDSS score at baseline, and more patients among the stoppers had an EDSS score close to 6 and had a SP form of MS for the whole cohort. Moreover, the survival times to occurrence of EDSS score of 6 were very long and the frequency of this event was low during the follow-up (the survival median times could not be calculated, because of this low frequency, but were more than 15 years).

In the subgroup of patients with a RR form at baseline, the risk of disability was decreased for stoppers but not the risk to occurrence of EDSS score of 6, which might be explained by the fact that stoppers were older at baseline compared to stayers, and the slope of disability progression decelerates over time [28-29]. So stayers had a faster disability progression, and stoppers, who were older, had a slower progression but their EDSS scores were closer to 6. These results could be also explained by the observational nature of this study and the absence of randomization, and so the persistence of selection and confounding bias. These bias were obviously not corrected by propensity score-weighting and adjustment, despite the inclusion of EDSS, age, MS form and disease duration at baseline in both models. The remaining significant differences between stoppers and stayers in bivariate comparisons after IPTW on these variables for the subgroup of RR patients illustrate this. Another explanation of this fact would be that some hidden confounding variables exist, such as patients preferences or imaging data: there was no standardized follow-up for all patients in the ReLSEP cohort and so information about imaging in the EDMUS system is limited, and thus MRI criteria could not be taken into account for inclusion. Patients with MRI subclinical activity could have been unbalanced between stoppers and stayers, as this activity might have influenced decision to discontinue DMTs.

Our results conform to those of other studies for the age criterion to stop DMTs: for example, a descriptive work with DMTs discontinuation at mean age of 47.2 years and in case of a SP form for at least 2 years showed that the annualized relapse rate remained stable. Only 16% of patients recorded a clinical relapse and 19% had gadolinium-enhancing lesions on MRI during the five years follow-up [12]. In another study, in case of DMTs discontinuation over age 60, only 0.5% of patients documented a relapse and 15% had gadolinium-enhancing lesions during the 1.5 years follow-up [30]. In another work, age was the only variable which discriminated patients with stable disease and relapsing patients [31]. Predictors of relapse risk after DMTs withdrawal would be a younger age and a lower disability [19].

For the criterion of disease inactivity before discontinuing DMTs, the results of our study are in agreement with those of other works. An observational work demonstrated that patients who did not have relapse for  $\geq 5$  years prior to baseline and who stopped DMTs, had the same median time to first relapse than the stayers (1.81 years). Stoppers had a median age of 45.1 years (younger than in our study) and a median EDSS score of 3.5 at baseline [19]. Moreover, the risk of relapses would be also associated with the presence of gadolinium-enhancing lesions on MRI during the 3 years prior to the withdrawal [12].

The limitation of our study was the insufficiency of the propensity score to account for each baseline confounding variable. Furthermore, as nearly all patients were treated with injectable immunomodulatory drugs (interferon or glatiramer acetate), our conclusions are limited to the withdrawal of these drugs. A previous study showed that the risk of treatment discontinuation is more important in case of second-line treatment (for example, stopping natalizumab in case of disease inactivity led to a rebound effect or recurrent disease activity) [32].

In conclusion, we showed that stopping DMTs, for patients over age 50 and in case of clinical inactivity for three years, might be possible since it is not associated with a higher risk of relapses and disability progression. Because our study was observational, it is now necessary to confirm these data with an interventional trial. Besides, a randomized study is currently recruiting participants, who are over age 55 and who have no clinical relapse or new MRI lesion for at least five years [33].

## TABLES

**Table 1:** Demographic and clinical characteristics of stoppers and stayers in the whole cohort (without IPTW)

Baseline characteristic	Total (N=498)	Stayers (N=366)	Stoppers (N=132)	p value
Female sex, n (%)	378/498 (75.9)	280/366 (76.5)	98/132 (74.2)	0.6027
Age at disease onset, years, mean (SD)	37.7 (9.5)	37.9 (9.8)	37.4 (8.6)	0.5940
EDSS score after the first relapse, mean (SD)	1.2 (0.5)	1.2 (0.5)	1.3 (0.6)	0.3921
Patients followed in a tertiary care centre, n (%)	133/498 (26.7)	89/366 (24.3)	44/132 (33.3)	0.0447
Age at introduction of the reference treatment, years, mean (SD)	49.0 (6.2)	48.1 (6.2)	51.4 (5.7)	<0.0001
EDSS score at introduction of the reference treatment, mean (SD)	2.6 (1.6)	2.2 (1.3)	3.6 (2.0)	<0.0001
Type of reference treatment, n (%):				0.0016
- Fingolimod	2 (0.4)	2 (0.6)	0 (0)	
- Teriflunomide	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0)	
- Dimethyl fumarate	0 (0.0)	0 (0)	0 (0)	
- Interferon/glatiramer acetate	495 (99.4)	363 (99.1)	132 (100)	
Presence of another treatment than the reference treatment before the introduction of the reference treatment, n (%)	79/498 (15.9)	38/366 (10.4)	41/132 (31.1)	<0.0001
Time period between the first relapse and the introduction of the reference treatment, years, mean (SD)	11.2 (9.2)	10.2 (9.1)	14.0 (8.8)	<0.0001
Number of relapses two years prior to the introduction of the reference treatment, mean (SD)	1.4 (1.2)	1.5 (1.1)	0.9 (1.2)	<0.0001
Age at baseline, years, mean (SD)	53.8 (4.6)	53.0 (4.2)	56.3 (5.0)	<0.0001
EDSS score at baseline, mean (SD)	3.1 (1.8)	2.7 (1.5)	4.2 (2.0)	<0.0001
Disease duration at baseline, years, mean (SD)	15.9 (9.1)	14.9 (9.1)	18.9 (8.5)	<0.0001
Patients with a relapsing-remitting form at baseline, n (%)	324/498 (65.1)	274/366 (74.9)	50/132 (37.9)	<0.0001
Time period between the last relapse and baseline, years, mean (SD)	5.1 (3.1)	4.3 (2.5)	7.1 (3.6)	<0.0001
Duration of the reference treatment at baseline, years, mean (SD)	4.7 (3.5)	4.6 (3.5)	4.9 (3.5)	0.4635
Patients with an EDSS score below 6 at baseline, n (%)	425/498 (85.3)	341/366 (93.2)	84/132 (63.6)	<0.0001

EDSS : Expanded Disability Status Scale ; IPTW : inverse probability of treatment weighting ; n : number ; SD : standard deviation



**Table 2 :** Multivariate Cox model for the outcome “ first relapse after baseline “ (covariates insignificantly associated with the outcome during the bivariate step are not displayed) with IPTW in the whole cohort

Covariate	Hazard ratio (95% confidence interval)	p value
Stoppers (ref : stayers)	0.918 (0.723-1.164)	0.4793
Presence of disability after the first relapse (ref : no)	0.601 (0.434-0.833)	0.0022
EDSS score after the first relapse (for each one more unit)	1.260 (1.022-1.555)	0.0307
Number of relapses in the first five years of disease (for each one more unit)	1.076 (1.022-1.133)	0.0056
Monofocal/multifocal symptoms during the first relapse (ref : monofocal)	1.484 (1.173-1.879)	0.0010
Age at baseline (for each one more year)	1.028 (1.004-1.051)	0.0193
Relapsing-remitting form at baseline (ref : SP)	1.639 (1.265-2.123)	0.0002
One single relapse at baseline with diagnosis criteria for MS (ref : SP)	5.956 (3.066-11.572)	<0.0001

EDSS : Expanded Disability Status Scale ; IPTW : inverse probability of treatment weighting ; ref : reference ; MS : multiple sclerosis ; SP : secondary progressive

**Table 3 :** Multivariate Cox model for the outcome “first disability progression after baseline” (covariates insignificantly associated with the outcome during the bivariate step are not displayed) with IPTW in the whole cohort

Covariate	Hazard ratio (95% confidence interval)	p value
Stoppers (ref : stayers)	0.893 (0.706-1.130)	0.3474
Female/male sex (ref : male)	0.753 (0.569-0.996)	0.0465
Age at disease onset (for each one more year)	1.021 (1.009-1.033)	0.0004
Presence of disability after the first relapse (ref: no)	0.666 (0.509-0.871)	0.0030
EDSS score at baseline (for each one more unit)	0.903 (0.816-0.999)	0.0474
Relapsing-remitting form at baseline (ref: SP)	0.400 (0.277-0.578)	<0.0001
One single relapse at baseline with diagnosis criteria for MS (ref : SP)	0.847 (0.355-2.024)	0.7090

EDSS : Expanded Disability Status Scale ; IPTW : inverse probability of treatment weighting ; ref : reference ; MS : multiple sclerosis ; SP : secondary progressive

**Table 4** : Multivariate Cox model for the outcome “occurrence of EDSS score of 6 after baseline” (covariates insignificantly associated with the outcome during the bivariate step are not displayed) with IPTW in the whole cohort

Covariate	Hazard ratio (95% confidence interval)	<i>p</i> value
Stoppers (ref : stayers)	3.395 (2.185-5.274)	<0.0001
Age at disease onset (for each one more year)	2.118 (1.277-3.513)	0.0036
Presence of disability after the first relapse (ref: no)	0.518 (0.309-0.868)	0.0125
Monofocal/multifocal symptoms during the first relapse (ref: monofocal)	0.666 (0.423-1.049)	0.0793
EDSS score at baseline (for each one more unit)	1.598 (1.267-2.016)	<0.0001
Age at baseline (for each one more year)	0.502 (0.299-0.843)	0.0091
Relapsing-remitting form at baseline (ref: SP)	0.165 (0.086-0.314)	<0.0001
One single relapse at baseline with diagnosis criteria for MS (ref : SP)	1.289 (0.157-10.571)	0.8128
Disease duration at baseline (for each one more year)	2.049 (1.232-.406)	0.0057

EDSS : Expanded Disability Status Scale ; IPTW : inverse probability of treatment weighting ; ref : reference ; MS : multiple sclerosis ; SP : secondary progressive

**Table 5:** Demographic and clinical characteristics for the patients with a RR form at baseline (without IPTW)

Baseline characteristic	Total (N=324)	Stayers (N=274)	Stoppers (N=50)	<i>p</i> value
Female sex, n (%)	250/324 (77.2)	212/274 (77.4)	38/50 (76.0)	0.8317
Age at disease onset, years, mean (SD)	39.2 (8.8)	38.9 (9.0)	40.8 (7.7)	0.1553
EDSS score after the first relapse, mean (SD)	1.2 (0.4)	1.2 (0.5)	1.1 (0.3)	0.2007
Patients followed in a tertiary care centre, n (%)	76/324 (23.5)	62/274 (22.6)	14/50 (28.0)	0.4097
Age at the introduction of the reference treatment, years, mean, (SD)	47.6 (5.8)	47.2 (5.8)	49.4 (5.7)	0.0147
EDSS score at introduction of the reference treatment, mean (SD)	1.7 (0.8)	1.7 (0.8)	1.6 (0.9)	0.6101
Type of reference treatment, n (%):				0.1233
- Fingolimod	2 (0.6)	2 (0.8)	0 (0)	
- Teriflunomide	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0)	
- Dimethyl fumarate	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
- Interferon/glatiramer acetate	312 (99.1)	271 (98.9)	50 (100)	
Presence of another treatment than the reference treatment before the introduction of the reference treatment, n (%)	27/324 (8.3)	15/274 (5.5)	12/50 (24.0)	<0.0001
Time period between the first relapse and the introduction of the reference treatment, years, mean (SD)	8.4 (7.6)	8.3 (7.7)	8.6 (6.7)	0.8051
Number of relapses two years prior to the introduction of the reference treatment, mean (SD)	1.6 (1.1)	1.6 (1.1)	1.3 (1.4)	0.1028

Age at baseline, years, mean (SD)	52.9 (4.0)	52.5 (3.7)	55.6 (4.8)	<0.0001
EDSS score at baseline, mean (SD)	2.1 (1.0)	2.1 (1.0)	2.0 (1.0)	0.7202
Disease duration at baseline, years, mean (SD)	13.6 (8.0)	13.4 (8.2)	14.7 (6.7)	0.2699
Time period between the last relapse and baseline, years, mean (SD)	4.6 (2.6)	4.2 (2.2)	6.6 (3.3)	<0.0001
Duration of the reference treatment at baseline, years, mean (SD)	5.1 (3.6)	5.0 (3.6)	6.0 (3.2)	0.0527
Patients with an EDSS score below 6 at baseline, n (%)	323/324 (99.7)	273/274 (99.6)	50/50 (100)	0.8680

EDSS : Expanded Disability Status Scale ; IPTW : inverse probability of treatment weighting ; n : number ; RR: relapsing-remitting form ; SD : standard deviation

**Table 6 :** Multivariate Cox model for the outcome “ first relapse after baseline “ (covariates insignificantly associated with the outcome during the bivariate step are not displayed) with IPTW in the subgroup of patients with a RR form at baseline

Covariate	Hazard ratio (95% confidence interval)	p value
Stoppers (ref : stayers)	1.187 (0.878-1.606)	0.2659
Time period between the two first relapses (for each one more year)	1.006 (1.003-1.010)	0.0001
Presence of disability after the first relapse (ref: no)	0.491 (0.341-0.709)	0.0001
Number of relapses in the first five years of disease (for each one more unit)	1.091 (0.994-1.197)	0.0665
Monofocal/multifocal symptoms during the first relapse (ref: monofocal)	1.550 (1.173-2.047)	0.0021

IPTW : inverse probability of treatment weighting ; ref : reference ; RR : relapsing-remitting form

**Table 7** : Multivariate Cox model for the outcome “first disability progression after baseline” (covariates insignificantly associated with the outcome during the bivariate step are not displayed) with IPTW in the subgroup of patients with a RR form at baseline

Covariate	Hazard ratio (95% confidence interval)	<i>p</i> value
Stoppers (ref : stayers)	0.472 (0.317-0.703)	0.0002
Presence of disability after the first relapse (ref: no)	0.544 (0.329-0.902)	0.0182
EDSS score after the first relapse (for each one more unit)	1.872 (1.122-3.123)	0.0164
Monofocal/multifocal symptoms during the first relapse (ref: monofocal)	0.725 (0.525-1.002)	0.0512
Age at baseline (for each one more year)	1.033 (0.995-1.071)	0.0865

EDSS : Expanded Disability Status Scale ; IPTW : inverse probability of treatment weighting ; ref : reference ; RR : relapsing-remitting form

**Table 8** : Multivariate Cox model for the outcome “occurrence of EDSS score of 6 after baseline” (covariates insignificantly associated with the outcome during the bivariate step are not displayed) with IPTW in the subgroup of patients with a RR form at baseline

Covariate	Hazard ratio (95% confidence interval)	<i>p</i> value
Stoppers (ref : stayers)	4.440 (1.647-11.968)	0.0032

EDSS : Expanded Disability Status Scale ; IPTW : inverse probability of treatment weighting ; ref : reference ; RR : relapsing-remitting form

## FIGURES

Figure 1 : Selection of patients (366 stayers and 132 stoppers) according to the inclusion criteria (flow chart): N= number of patients; DMTs: disease-modifying therapies

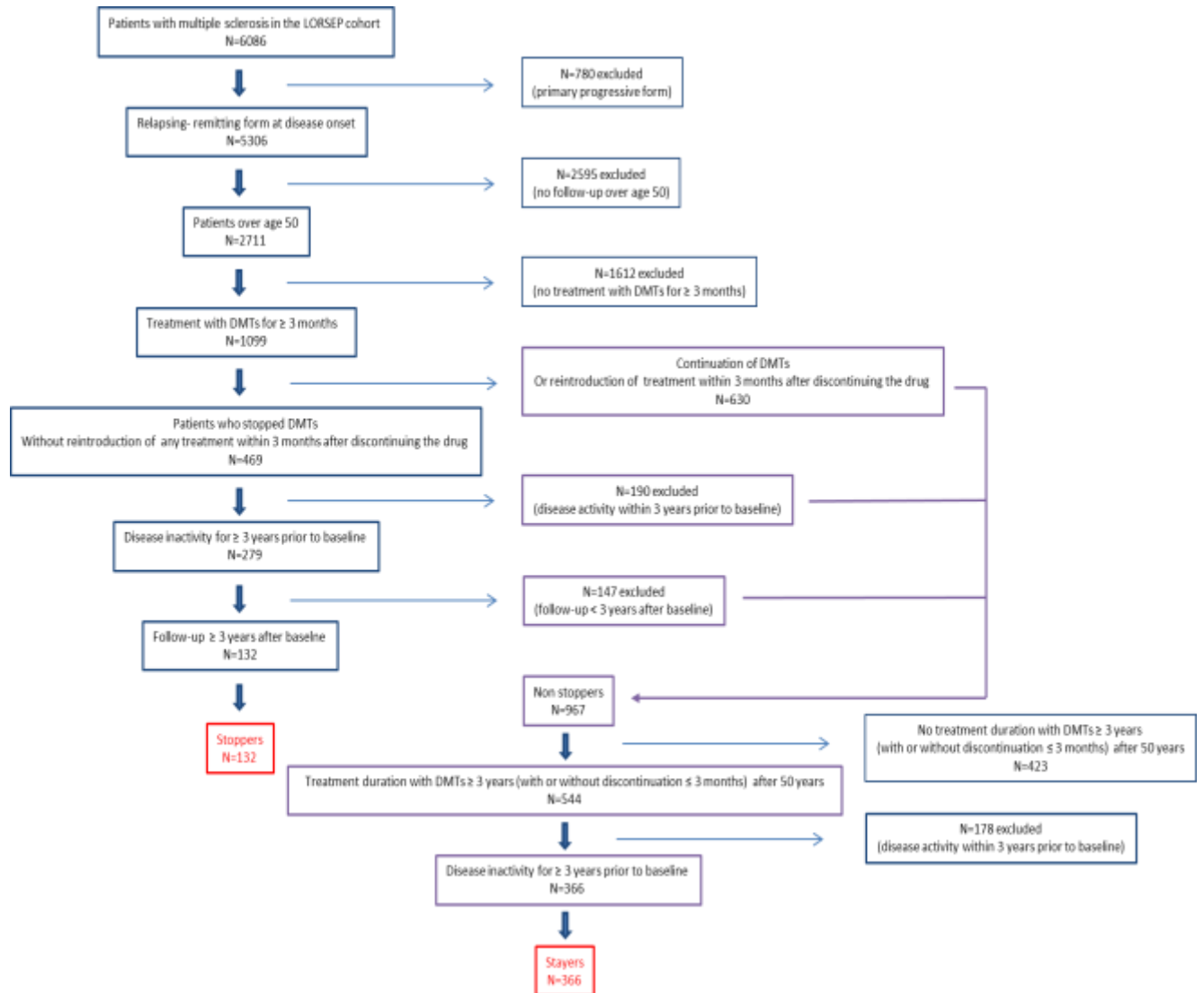


Figure 2 : Unadjusted Kaplan-Meier curves for first relapse, in the whole cohort, for stoppers and stayers (using IPTW: inverse probability of treatment weighting)

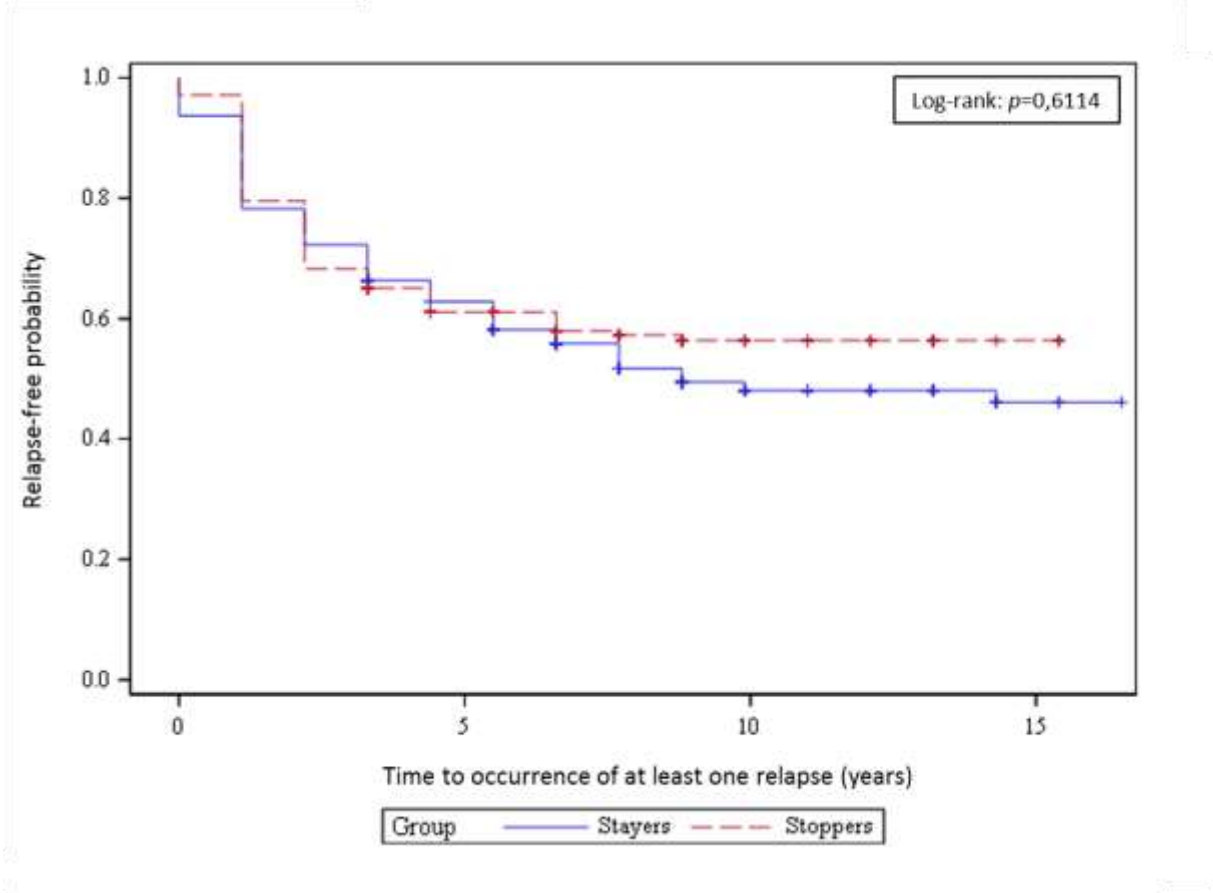


Figure 3 : Unadjusted Kaplan-Meier curves for first disability progression, in the whole cohort, for stoppers and stayers (using IPTW: inverse probability of treatment weighting)

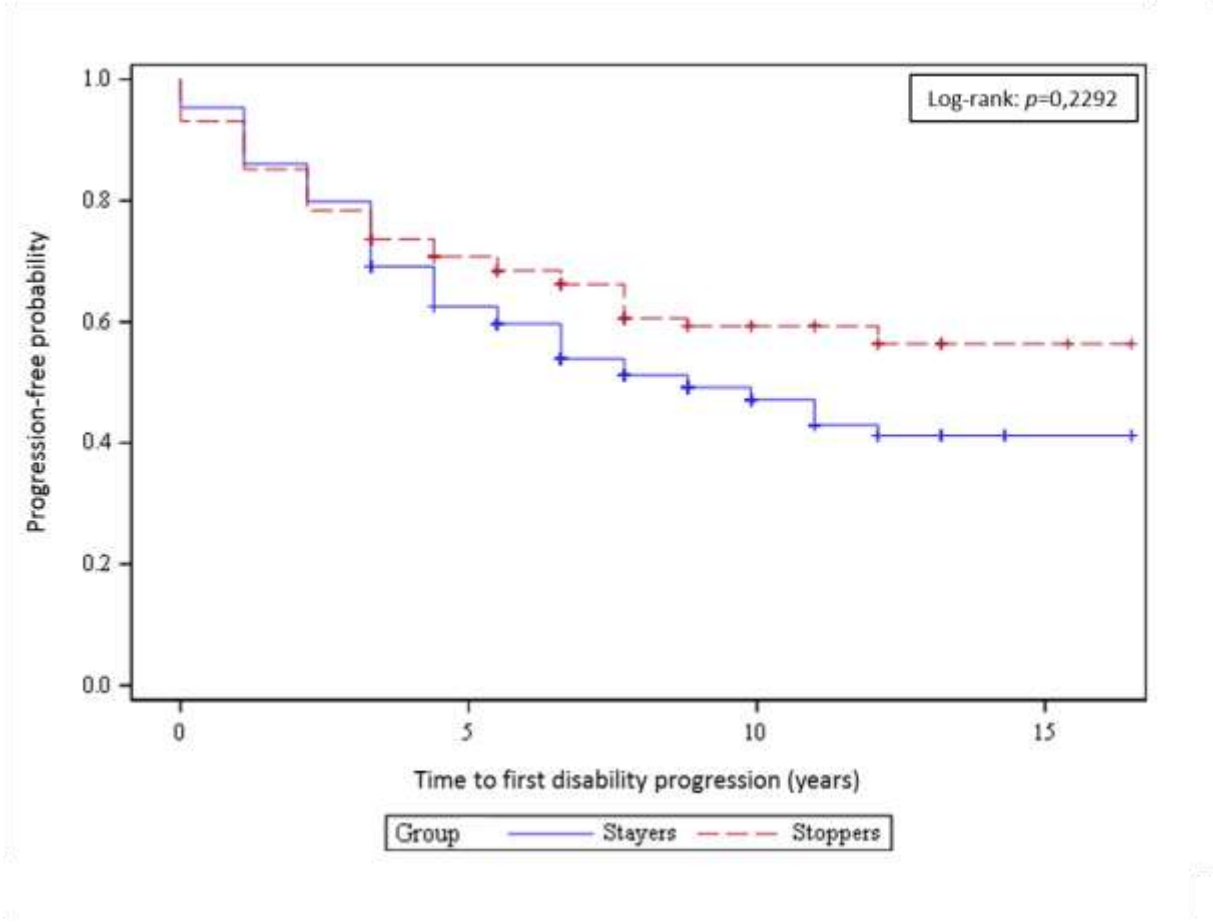
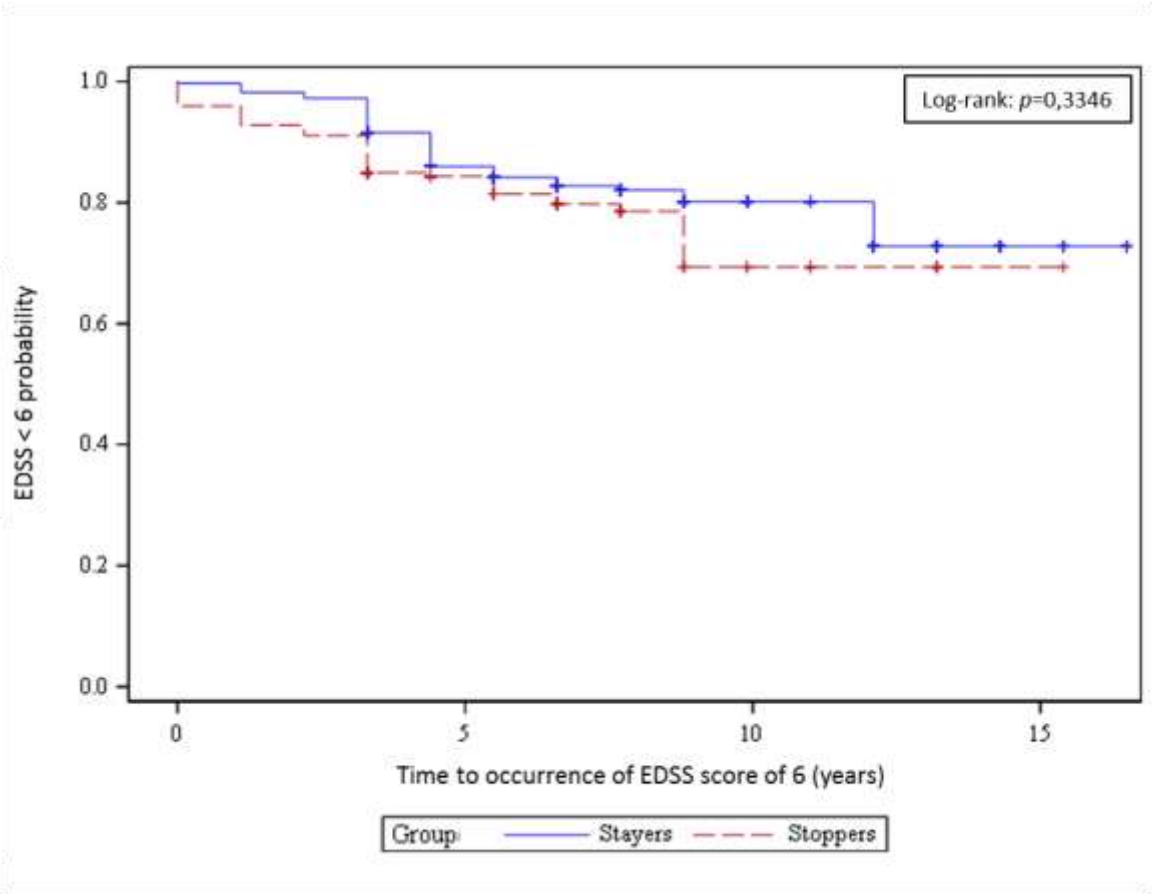




Figure 4: Kaplan-Meier curves for survival times to occurrence of EDSS (Expanded Disability Status Scale) score of 6, in the whole group, for stoppers and stayers (using IPTW: inverse probability of treatment weighting)



**Figure 5** : Unadjusted Kaplan-Meier curves for first relapse, in the subgroup of patients with a RR (relapsing-remitting) form at inclusion, for stoppers and stayers (using IPTW: inverse probability of treatment weighting)

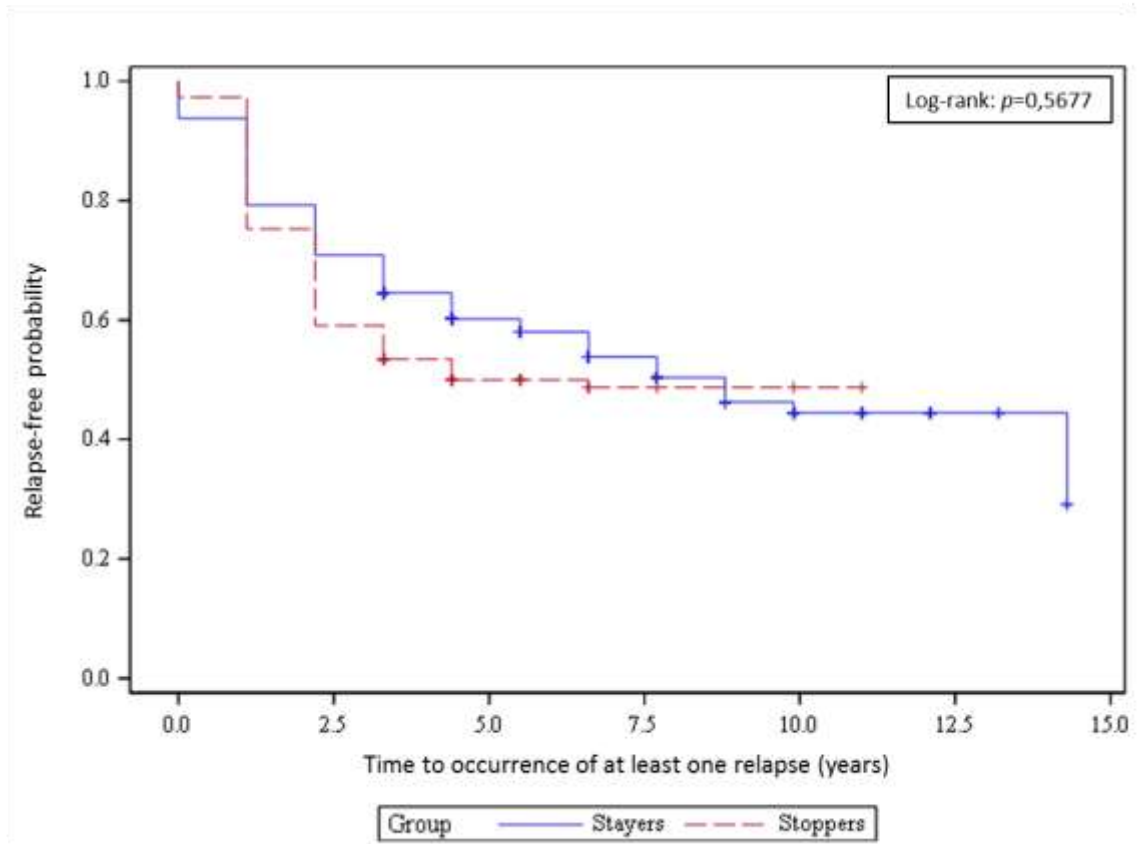


Figure 6 : Unadjusted Kaplan-Meier curves for first disability progression, in the subgroup of patients with a RR (relapsing-remitting) form at inclusion, for stoppers and stayers (using IPTW: inverse probability of treatment weighting)

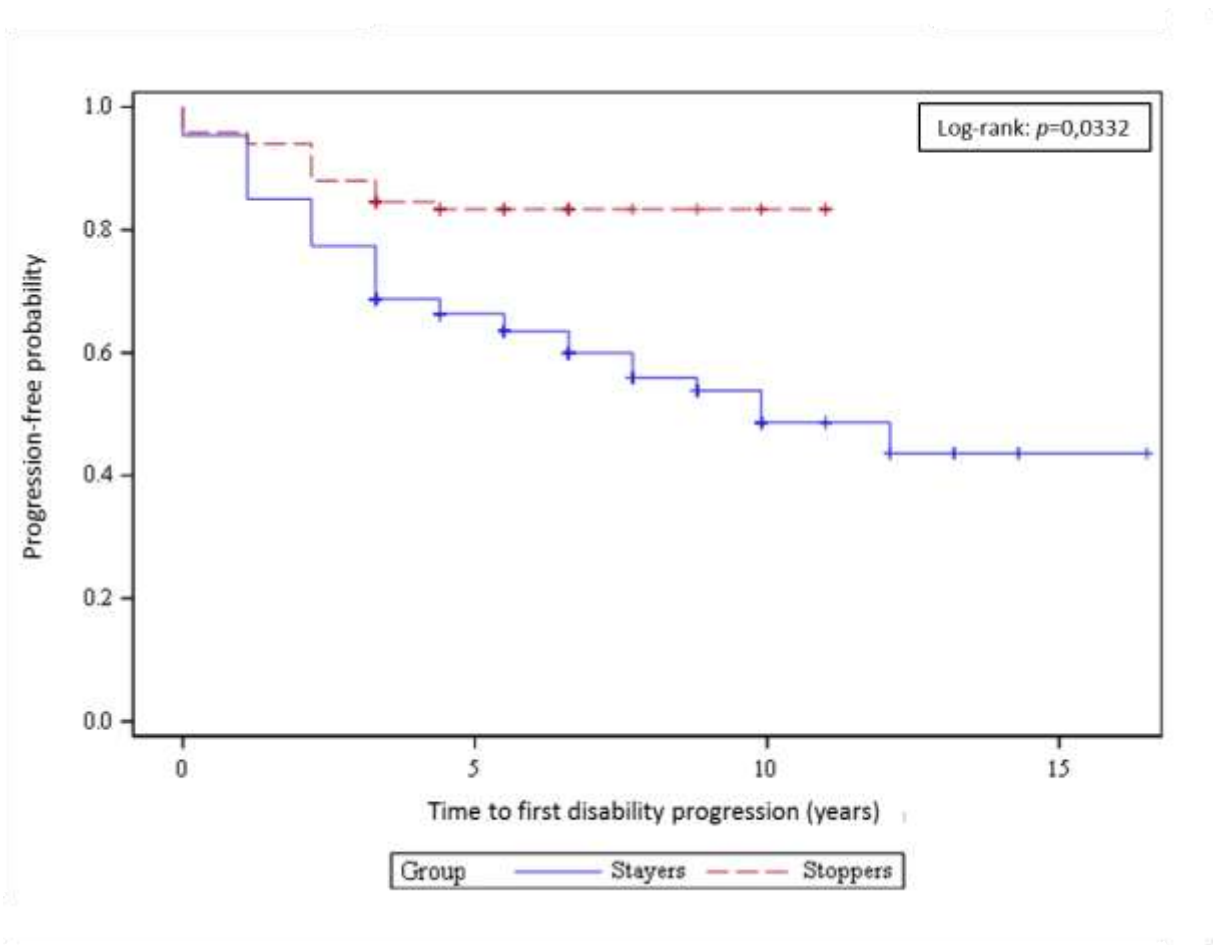
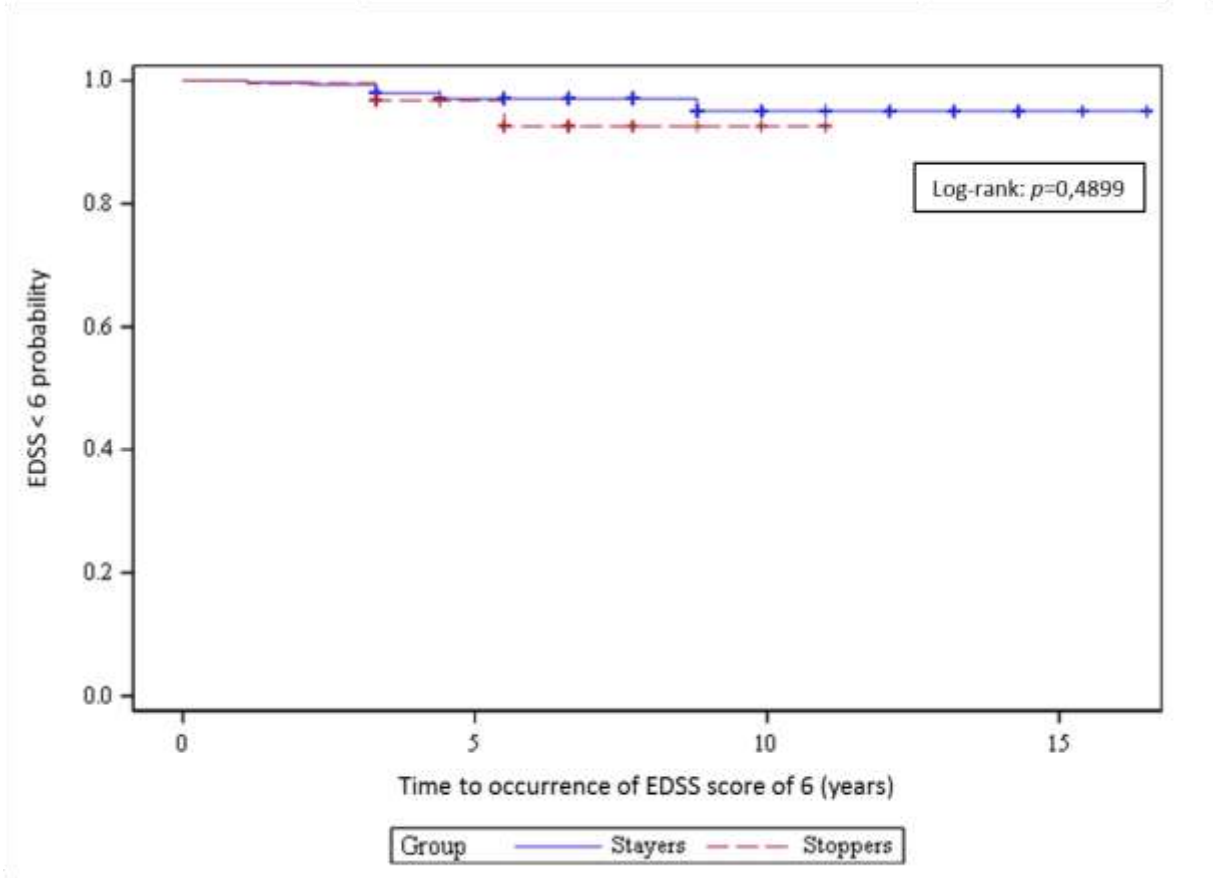


Figure 7: Kaplan-Meier curves for survival times to occurrence of EDSS (Expanded Disability Status Scale) score of 6, in the subgroup of patients with a RR (relapsing-remitting) form at inclusion, for stoppers and stayers (using IPTW: inverse probability of treatment weighting)



## BIBLIOGRAPHY

- [1] S. Foulon, G. Maura, M. Dalichampt *et al.*, « Prevalence and mortality of patients with multiple sclerosis in France in 2012: a study based on French health insurance data », *J. Neurol.*, vol. 264, n° 6, p. 1185–1192, Jun 2017.
- [2] D. L. Rotstein, B. C. Healy, M. T. Malik, T. Chitnis, and H. L. Weiner, « Evaluation of No Evidence of Disease Activity in a 7-Year Longitudinal Multiple Sclerosis Cohort », *JAMA Neurol.*, vol. 72, n° 2, p. 152–158, Feb 2015.
- [3] H. Tremlett, Y. Zhao, J. Joseph, V. Devonshire, and UBCMS Clinic Neurologists, « Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 79, n° 12, p. 1368–1374, Dec 2008.
- [4] J. M. Frischer, S. Bramow, A. Dal-Bianco *et al.*, « The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains », *Brain*, vol. 132, n° 5, p. 1175–1189, May 2009.
- [5] M. M. Paz Soldán, M. Novotna, N. Abou Zeid *et al.*, « Relapses and disability accumulation in progressive multiple sclerosis », *Neurology*, vol. 84, n° 1, p. 81–88, Jan 2015.
- [6] E. Grebenciucova and A. Pruitt, « Infections in Patients Receiving Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies », *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, vol. 17, n° 11, p. 88, Sep 2017.
- [7] A. T. Reder, J. F. Oger, L. Kappos, P. O'Connor, and M. Rametta, « Short-term and long-term safety and tolerability of interferon  $\beta$ -1b in multiple sclerosis », *Mult. Scler. Relat. Disord.*, vol. 3, n° 3, p. 294–302, May 2014.
- [8] Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group, « Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results », *Neurology*, vol. 56, n° 11, p. 1496–1504, Jun 2001.
- [9] O. Andersen, I. Elovaara, M. Farkkila *et al.*, « Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 75, n° 5, p. 706–710, May 2004.
- [10] H. Panitch, A. Miller, D. Paty, B. Weinshenker, and North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS, « Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study », *Neurology*, vol. 63, n° 10, p. 1788–1795, Nov 2004.
- [11] J. A. Cohen, G. R. Cutter, J. S. Fischer *et al.*, « Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS », *Neurology*, vol. 59, n° 5, p. 679–687, Sep 2002.

- [12] J. Bonenfant, E. Bajeux, V. Deburghgraeve, E. Le Page, G. Edan, and A. Kerbrat, « Can we stop immunomodulatory treatments in secondary progressive multiple sclerosis? », *Eur. J. Neurol.*, vol. 24, n° 2, p. 237–244, Feb 2017.
- [13] G. S. do Olival, V. B. Cavenaghi, V. Serafim, R. B. Thomaz, and C. P. Tilbery, « Medication withdrawal may be an option for a select group of patients in relapsing-remitting multiple sclerosis », *Arq. Neuropsiquiatr.*, vol. 71, n° 8, p. 516–520, Aug 2013.
- [14] M. Siger, A. Durko, A. Nicpan, M. Konarska, M. Grudziecka, and K. Selmaj, « Discontinuation of interferon beta therapy in multiple sclerosis patients with high pre-treatment disease activity leads to prompt return to previous disease activity », *J. Neurol. Sci.*, vol. 303, n° 1–2, p. 50–52, Apr 2011.
- [15] L. Prosperini, C. R. Mancinelli, C. Pozzilli *et al.*, « From high- to low-frequency administered interferon-beta for multiple sclerosis: a multicenter study », *Eur. Neurol.*, vol. 71, n° 5–6, p. 233–241, Jan 2014.
- [16] X. Wu, P. Dastidar, H. Kuusisto, M. Ukkonen, H. Huhtala, and I. Elovaara, « Increased disability and MRI lesions after discontinuation of IFN-beta-1a in secondary progressive MS », *Acta Neurol. Scand.*, vol. 112, n° 4, p. 242–247, Oct 2005.
- [17] R. J. Fox, B. A. Cree, J. De Sèze *et al.*, « MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study », *Neurology*, vol. 82, n° 17, p. 1491–1498, Apr 2014.
- [18] P. Barbero, E. Verdun, M. Bergui *et al.*, « High-dose, frequently administered interferon beta therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis must be maintained over the long term: the interferon beta dose-reduction study », *J. Neurol. Sci.*, vol. 222, n° 1–2, p. 13–19, Jul 2004.
- [19] I. Kister, T. Spelman, R. Alroughani *et al.*, « Discontinuing disease-modifying therapy in MS after a prolonged relapse-free period: a propensity score-matched study », *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 87, n° 10, p. 1133–1137, Oct 2016.
- [20] H. El Adssi, M. Debouverie, F. Guillemin, and LORSEP Group, « Estimating the prevalence and incidence of multiple sclerosis in the Lorraine region, France, by the capture-recapture method », *Mult. Scler.*, vol. 18, n° 9, p. 1244–1250, Sep 2012.
- [21] M. Debouverie, S. Pittion-Vouyovitch, S. Louis, F. Guillemin, and LORSEP Group, « Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort », *Eur. J. Neurol.*, vol. 15, n° 9, p. 916–921, Sep 2008.
- [22] C. Confavreux, D. A. Compston, O. R. Hommes, W. I. McDonald, and A. J. Thompson, « EDMUS, a European database for multiple sclerosis », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 55, n° 8, p. 671–676, Aug 1992.
- [23] C. M. Poser, D. W. Paty, L. Scheinberg *et al.*, « New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols », *Ann. Neurol.*, vol. 13, n° 3, p. 227–231, Mar 1983.

- [24] W. I. McDonald, A. Compston, G. Edan *et al.*, « Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis », *Ann. Neurol.*, vol. 50, n° 1, p. 121–127, Jul 2001.
- [25] C. H. Polman, S. C. Reingold, G. Edan *et al.*, « Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria” », *Ann. Neurol.*, vol. 58, n° 6, p. 840–846, Dec 2005.
- [26] C. H. Polman, S. C. Reingold, B. Banwell *et al.*, « Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria », *Ann. Neurol.*, vol. 69, n° 2, p. 292–302, Feb 2011.
- [27] J. F. Kurtzke, « Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) », *Neurology*, vol. 33, n° 11, p. 1444–1452, Nov 1983.
- [28] C. Confavreux, S. Vukusic, T. Moreau, and P. Adeleine, « Relapses and progression of disability in multiple sclerosis », *N. Engl. J. Med.*, vol. 343, n° 20, p. 1430–1438, Nov 2000.
- [29] C. Confavreux and S. Vukusic, « Age at disability milestones in multiple sclerosis », *Brain J. Neurol.*, vol. 129, n° Pt 3, p. 595–605, Mar 2006.
- [30] L. H. Hua, T. H. Fan, D. Conway, N. Thompson, and T. G. Kinzy, « Discontinuation of disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis over age 60 », *Mult. Scler.*, p. 1352458518765656, Mar 2018.
- [31] G. Birnbaum, « Stopping Disease-Modifying Therapy in Nonrelapsing Multiple Sclerosis », *Int. J. MS Care*, vol. 19, n° 1, p. 11–14, Jan-Feb 2017.
- [32] J. Fagius, A. Feresiadou, E.-M. Larsson, and J. Burman, « Discontinuation of disease modifying treatments in middle aged multiple sclerosis patients. First line drugs vs natalizumab », *Mult. Scler. Relat. Disord.*, vol. 12, n° Supplement C, p. 82–87, Feb 2017.
- [33] « Discontinuation of Disease Modifying Therapies (DMTs) in Multiple Sclerosis (MS) », 24-Sep-2015. [Online]. Available: <https://www.pcori.org/research-results/2015/discontinuation-disease-modifying-therapies-dmts-multiple-sclerosis-ms>.

## III CONCLUSION

### 1. Sclérose en Plaques : rappel du contexte

L'objectif des traitements de fond dans les formes récurrentes rémittentes (RR) de Sclérose en Plaques (SEP) serait de réduire l'inflammation et donc l'activité de la maladie, d'éviter les poussées cliniques et les nouvelles lésions à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), et de limiter la progression du handicap. Or, l'évolution de la SEP avec l'âge se caractérise par une diminution de l'inflammation, de l'activité de la maladie, et donc des poussées [1-3]. Les traitements de fond ayant une activité anti-inflammatoire pourraient ainsi devenir inutiles à partir d'un certain âge. De plus, dans les phases tardives de la maladie, l'efficacité des thérapies sur la prévention de la progression du handicap et la prévention du passage en forme secondairement progressive (SP), est très controversée [4-11].

Par ailleurs, les traitements de fond sont associés, en plus des effets secondaires habituels qui peuvent altérer la qualité de vie des patients au long cours, à un risque infectieux et cancéreux, lié à la nature du traitement en elle-même, mais également à la durée du traitement et à l'âge du patient [12-15].

Ainsi, à partir d'un âge avancé et d'un stade tardif de la maladie, les balances bénéfice-risque et coût-bénéfice des traitements de fond, pourraient être en défaveur de la poursuite des thérapies, et l'arrêt des traitements pourrait être envisagé. Pour autant, il n'existe aucune recommandation à l'heure actuelle sur l'arrêt des thérapeutiques après un certain âge en cas d'inactivité de la maladie.

### 2. Objectif de notre étude et méthodologies utilisées

L'objectif de notre étude était donc d'évaluer la possibilité d'arrêt des traitements de fond dans la SEP, après 50 ans et en cas d'inactivité de la maladie depuis au moins trois ans, pour les patients ayant une forme RR en début de maladie.

Nous avons pour cela comparé l'évolution de deux groupes de patients, issus de la cohorte du ReLSEP (Registre Lorrain de SEP) : un groupe de patients qui arrêtaient leur traitement de fond, et un groupe de patients qui le poursuivaient. Nous avons également réalisé une étude de sous-groupe, comprenant uniquement les patients ayant encore une forme RR à l'inclusion.



### 3. Résultats principaux de notre étude et discussion

Ainsi, notre étude a porté sur 498 patients : 132 patients ayant arrêté leur traitement, et 366 patients l'ayant poursuivi. Concernant les deux premiers critères de jugement, nous n'avons pas constaté de différence significative entre les deux groupes : en effet, il n'y avait pas de différence sur les délais de survie avant la première poussée et avant la progression du score EDSS (Expanded Disability Status Scale). De même, les risques de poussée et de progression du handicap étaient similaires dans les deux groupes pour la cohorte totale. Dans l'analyse du sous-groupe de patients toujours en forme RR au moment de l'inclusion (324 patients), nous n'avons pas non plus noté de différence entre les deux groupes de patients pour les délais de survie avant la première poussée et pour le risque de poussée. De plus, pour les patients ayant arrêté leur traitement, le risque de progression du score EDSS était significativement plus faible et le délai de survie avant sa progression était plus long, par rapport aux patients ayant poursuivi leur thérapie.

Au vu des résultats de ces critères de jugement, dans la cohorte entière et dans le sous-groupe de patients encore en forme RR au moment de l'inclusion, l'arrêt du traitement en cas d'inactivité de la maladie et après 50 ans pourrait donc être envisagé, et ne serait pas associé à un risque majoré de poussée ou de progression du score EDSS.

Néanmoins, dans notre cohorte de patients (cohorte globale et sous-groupe de patients toujours en forme RR à l'inclusion), le risque de survenue d'un score EDSS de 6 était plus élevé pour les patients ayant arrêté leur thérapie, avec toutefois des délais de survie très longs et similaires entre les deux groupes, et une fréquence de l'évènement tellement faible que les délais médians de survie n'ont pas pu être calculés, pour un suivi moyen de plus de 7 ans après inclusion. Ces résultats pourraient être expliqués en partie par le fait que les patients ayant arrêté leur traitement étaient, au moment de l'inclusion, plus âgés et avaient un score EDSS plus élevé que les patients ayant poursuivi leur traitement. De plus, parmi les patients ayant arrêté leur thérapie, plus de patients étaient en forme secondairement progressive et avaient un score EDSS proche de 6.

L'arrêt des traitements de fond dans la SEP a également fait l'objet d'autres études observationnelles. Kister et al., par exemple, ont obtenu des résultats proches de notre travail, en analysant l'évolution de patients arrêtant leur traitement de fond à un âge médian de 45.1 ans, et en cas d'inactivité clinique depuis au moins cinq ans avant l'arrêt des thérapeutiques. Ils ont également comparé un groupe de patients ayant interrompu leur thérapie à un groupe de patients l'ayant poursuivie. Comme dans notre étude, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour le délai avant la première poussée, mais la progression du handicap était plus rapide pour les patients ayant arrêté leur thérapie. Les facteurs prédictifs de survenue d'une poussée étaient un âge jeune et un faible degré de handicap au moment de l'arrêt du traitement, et l'âge élevé était un facteur prédictif de progression du handicap [16]. Bsteh et al. ont également rapporté comme facteurs prédictifs de l'absence de poussées après arrêt du traitement de fond, un âge supérieur à 45 ans et l'absence de poussées depuis au moins quatre ans. Comme dans l'étude précédente, un âge supérieur à 45 ans était associé à

une progression du handicap, ainsi qu'un score EDSS élevé et une longue durée d'évolution de la maladie [17].

Ainsi, pour pouvoir arrêter un traitement de fond sans risque de reprise évolutive de la maladie, il faut s'assurer de l'absence d'activité avant l'arrêt de la thérapie, et il faudrait attendre un âge d'au moins 45 ans. En appliquant ces deux critères (inactivité clinique et âge supérieur à 50 ans) dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé de risque plus élevé de survenue d'une poussée pour les patients ayant interrompu leur traitement.

De plus, Bonenfant et al. ont rapporté comme facteurs associés à une activité de la maladie après arrêt du traitement de fond, la présence de lésions se rehaussant après injection de gadolinium à l'IRM dans les trois ans précédant l'arrêt du traitement, et un score EDSS inférieur à 6 au moment de l'arrêt [18]. Dans cette étude et dans l'étude d'Olival et al., peu de patients avaient présenté une reprise de l'activité de la maladie après l'arrêt de la thérapie. En effet, dans cette dernière étude, les patients atteints d'une forme RR, sans activité de la maladie (clinique et à l'IRM) depuis au moins cinq ans, et qui interrompaient leur traitement de fond (par interféron bêta), ne présentaient pas de poussée clinique pour 90% d'entre eux, et n'avaient pas d'augmentation du handicap pour 97.5% d'entre eux [19]. Bsteh et al., ont également identifié l'absence de lésions se rehaussant après injection de gadolinium à l'IRM comme facteur prédictif de l'absence d'activité clinique après arrêt du traitement [17]. Bien que nous n'ayons pas pu intégrer des critères iconographiques à l'inclusion, les critères d'inactivité à l'IRM seraient donc importants à prendre en compte avant de décider l'arrêt d'un traitement de fond.

Une des principales limites de notre étude a justement été l'absence de prise en compte des données de l'imagerie cérébrale dans nos critères d'inclusion, du fait de l'absence de suivi iconographique standardisé, et devant le manque de données IRM dans notre base de données. Cela a donc pu être un facteur de confusion : les patients ayant interrompu leur traitement de fond avaient peut être un arrêt de leur thérapie préconisé par le neurologue du fait d'une absence d'activité à l'IRM cérébrale, en particulier dans le groupe de patients ayant encore une forme RR à l'inclusion. L'activité de la maladie sur l'imagerie cérébrale était donc peut être un facteur confondant pour la décision d'arrêt du traitement.

Par ailleurs, les patients de notre cohorte étaient quasiment tous traités par des thérapies de première ligne (interféron et acétate de glatiramère). Nos résultats ne peuvent donc pas être généralisés à l'ensemble des traitements de fond, et en particulier aux thérapies de deuxième ligne. En effet, une étude a montré qu'arrêter un traitement par natalizumab, même en cas d'inactivité clinique depuis cinq ans et à un âge médian de 50 ans, conduisait à une reprise de l'activité de la maladie ou à un rebond chez la majorité des patients [20].

Les points forts de notre étude étaient l'utilisation d'un score de propension pour limiter les biais liés à la non-randomisation, la nature prospective du recueil des données, la durée de suivi des patients, et la taille de notre cohorte (en particulier la taille de l'effectif de la cohorte globale).

#### 4. Conclusion et perspectives

En conclusion, arrêter un traitement de fond de première ligne en cas de SEP de forme initialement RR, après 50 ans et en cas d'inactivité de la maladie, n'était pas associé à un risque plus important de poussée et de progression du score EDSS dans notre étude, en comparaison aux patients qui poursuivaient leur thérapie. Néanmoins, le risque d'atteinte d'un score EDSS de 6 était plus élevé en cas d'arrêt du traitement, avec cependant des délais de survie très longs et une faible fréquence de survenue de cet évènement durant le suivi. Les résultats des autres études observationnelles sont également en faveur d'un arrêt des thérapeutiques à partir d'un âge supérieur à 45 ans et en cas d'inactivité de la maladie (clinique et à l'IRM).

Ces données, uniquement issues d'études observationnelles, devront maintenant être confirmées par des essais thérapeutiques randomisés. Un essai est ainsi en cours aux Etats-Unis (fin prévue en 2021), incluant des patients de plus de 55 ans, sans activité (clinique et à l'imagerie) depuis au moins cinq ans, et les patients sont randomisés entre un groupe poursuivant le traitement et un groupe de patients l'interrompant [21]. Si cet essai confirme l'absence de différence entre les deux groupes de patients, arrêter la thérapie à partir d'un certain âge deviendrait logique et pourrait donc être recommandé.

Il faudra ensuite déterminer l'âge optimal d'arrêt, et après quelle durée de la maladie, ou à partir de quel score EDSS l'arrêt serait le plus opportun. Il conviendra également de définir avec précision la durée d'inactivité clinique et les conditions nécessaires à réunir à l'IRM, avant l'arrêt. Le type de suivi (clinique et iconographique) et la fréquence de suivi après arrêt des traitements devront aussi être décidés. Les critères de reprise du traitement après arrêt nécessiteront également d'être définis : reprise du traitement en cas de nouvelle poussée ? Reprise dès la première poussée ? Reprise en cas de nouvelles lésions asymptomatiques à l'IRM ? Etc. Il sera aussi nécessaire de préciser à quels types de traitement s'appliquent les recommandations (traitements de première ligne uniquement ?).

Pour conclure, d'après les résultats de notre travail, l'arrêt des traitements pourrait être envisagé après 50 ans et en cas d'inactivité de la maladie depuis au moins trois ans, mais d'autres études randomisées sont nécessaires afin de confirmer nos résultats et préciser l'ensemble des critères à réunir pour pouvoir interrompre les traitements sans risque pour le patient.

## 5. Bibliographie

- [1] H. Tremlett, Y. Zhao, and V. Devonshire, « Defining the natural history of MS: the need for complete data and rigorous definitions », *Mult. Scler.*, vol. 14, n° 8, p. 1142-1143; author reply 1144-1147, Sep 2008.
- [2] M. M. Paz Soldán, M. Novotna, N. Abou Zeid *et al.*, « Relapses and disability accumulation in progressive multiple sclerosis », *Neurology*, vol. 84, n° 1, p. 81-88, Jan 2015.
- [3] J. M. Frischer, S. Bramow, A. Dal-Bianco *et al.*, « The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains », *Brain*, vol. 132, n° 5, p. 1175-1189, May 2009.
- [4] H. Tedeholm, J. Lycke, B. Skoog *et al.*, « Time to secondary progression in patients with multiple sclerosis who were treated with first generation immunomodulating drugs », *Mult. Scler.*, vol. 19, n° 6, p. 765-774, May 2013.
- [5] A. Shirani, Y. Zhao, M. E. Karim *et al.*, « Association between use of interferon beta and progression of disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis », *JAMA*, vol. 308, n° 3, p. 247-256, Jul 2012.
- [6] R. Bergamaschi, S. Quaglioni, E. Tavazzi *et al.*, « Immunomodulatory therapies delay disease progression in multiple sclerosis », *Mult. Scler.*, vol. 22, n° 13, p. 1732-1740, Nov 2016.
- [7] O. Andersen, I. Elovaara, M. Farkkila *et al.*, « Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 75, n° 5, p. 706-710, May 2004.
- [8] H. Panitch, A. Miller, D. Paty, B. Weinshenker, and North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS, « Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study », *Neurology*, vol. 63, n° 10, p. 1788-1795, Nov 2004.
- [9] J. A. Cohen, G. R. Cutter, J. S. Fischer *et al.*, « Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS », *Neurology*, vol. 59, n° 5, p. 679-687, Sep 2002.
- [10] « Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 352, n° 9139, p. 1491-1497, Nov 1998.

- [11] Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group, « Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results », *Neurology*, vol. 56, n° 11, p. 1496-1504, Jun 2001.
- [12] D. M. Wingerchuk and B. G. Weinshenker, « Disease modifying therapies for relapsing multiple sclerosis », *BMJ*, vol. 354, p. i3518, Aug 2016.
- [13] E. Grebenciucova and A. Pruitt, « Infections in Patients Receiving Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies », *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, vol. 17, n° 11, p. 88, Sep 2017.
- [14] E. Grebenciucova and J. R. Berger, « Immunosenescence: the Role of Aging in the Predisposition to Neuro-Infectious Complications Arising from the Treatment of Multiple Sclerosis », *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, vol. 17, n° 8, p. 61, Aug 2017.
- [15] K. E. T. O'Rourke and M. Hutchinson, « Stopping beta-interferon therapy in multiple sclerosis: an analysis of stopping patterns », *Mult. Scler.*, vol. 11, n° 1, p. 46-50, Feb 2005.
- [16] I. Kister, T. Spelman, R. Alroughani *et al.*, « Discontinuing disease-modifying therapy in MS after a prolonged relapse-free period: a propensity score-matched study », *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 87, n° 10, p. 1133-1137, Oct 2016.
- [17] G. Bsteh, J. Feige, R. Ehling *et al.*, « Discontinuation of disease-modifying therapies in multiple sclerosis – Clinical outcome and prognostic factors », *Mult. Scler. J.*, vol. 23, n° 9, p. 1241-1248, Aug 2017.
- [18] J. Bonenfant, E. Bajeux, V. Deburghgraeve, E. Le Page, G. Edan, and A. Kerbrat, « Can we stop immunomodulatory treatments in secondary progressive multiple sclerosis? », *Eur. J. Neurol.*, vol. 24, n° 2, p. 237-244, Feb 2017.
- [19] G. S. do Olival, V. B. Cavenaghi, V. Serafim, R. B. Thomaz, and C. P. Tilbery, « Medication withdrawal may be an option for a select group of patients in relapsing-remitting multiple sclerosis », *Arq. Neuropsiquiatr.*, vol. 71, n° 8, p. 516-520, Aug 2013.
- [20] J. Fagius, A. Feresiadou, E. M. Larsson, and J. Burman, « Discontinuation of disease modifying treatments in middle aged multiple sclerosis patients. First line drugs vs natalizumab », *Mult. Scler. Relat. Disord.*, vol. 12, n° Supplement C, p. 82-87, Feb 2017.
- [21] « Discontinuation of Disease Modifying Therapies (DMTs) in Multiple Sclerosis (MS) », 24-sept-2015. [Online]. Available: <https://www.pcori.org/research-results/2015/discontinuation-disease-modifying-therapies-dmts-multiple-sclerosis-ms>.

VU

NANCY, le 21 avril 2018

Le Président de Thèse

**Professeur Marc DEBOUVERIE**

NANCY, le 16 mai 2018

Pour le Doyen de la Faculté de Médecine

Le Vice-Doyen,

**Professeur Marc DEBOUVERIE**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10276

NANCY, le 18 mai 2018

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

**Pierre MUTZENHARDT**

---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

**Introduction :** Puisque l'inflammation et l'activité de la Sclérose en Plaques (SEP) diminuent au fil du temps, l'objectif de notre étude était de déterminer si les traitements de fond pourraient être arrêtés en cas d'inactivité de la maladie après 50 ans.

**Matériel et Méthodes :** Les critères d'inclusion des patients (issus de la cohorte du ReLSEP (Registre Lorrain des SEP)) étaient : une forme récurrente-rémittente (RR) en début de maladie, un âge supérieur ou égal à 50 ans à l'inclusion, un traitement depuis au moins trois mois par thérapie de première ligne, une absence de poussée clinique depuis au moins trois ans, et un suivi d'au moins trois ans après l'inclusion. Les patients ont été divisés en deux groupes : ceux ayant arrêté leur traitement pendant au moins trois mois après l'inclusion étaient les « stoppers », et les autres patients les « stayers ». Les critères de jugement étaient le délai avant la première poussée, le délai avant progression du handicap après inclusion (augmentation d'un point du score EDSS (Expanded Disability Status Scale)), et le délai avant la survenue d'un score EDSS de 6. Pour les études statistiques, nous avons utilisé un score de propension, ainsi que des modèles de Cox pour les analyses multivariées.

**Résultats :** Au 30 avril 2017, nous avons inclus 132 stoppers et 366 stayers, ayant un âge moyen de 53.8 (4.6) ans et un EDSS moyen de 3.1 (1.8). Le suivi médian après inclusion était d'environ 7 ans. Dans l'analyse multivariée, arrêter le traitement n'était pas associé à une augmentation du risque de poussée (Hazard Ratio (HR) : 0.918(0.723-1.164) ( $p=0.4793$ )), ni à une augmentation du risque de progression du handicap (HR : 0.893(0.706-1.130),  $p=0.3474$ ). Il n'y avait pas non plus de différence significative sur les délais de survie avant la première poussée ( $p=0.6114$ ) et avant progression du handicap ( $p=0.2292$ ). Néanmoins, arrêter le traitement était associé à un sur-risque de survenue d'un score EDSS de 6 (HR : 3.395(2.185-5.274),  $p<0.0001$ ), avec cependant des délais de survie très longs et une faible fréquence de survenue de l'évènement, et l'absence de différence entre les deux groupes pour les délais de survie avant survenue de ce critère ( $p=0.3346$ ).

**Conclusion :** En conclusion, notre étude a montré qu'arrêter le traitement, après 50 ans et en cas d'inactivité clinique de la maladie, n'était pas associé à un sur-risque de poussées et de progression du handicap, et pourrait donc être possible. Le risque de survenue d'un score EDSS de 6 était plus élevé chez les stoppers, mais avec une faible fréquence de l'évènement et de très longs délais de survenue. Notre étude étant observationnelle, il est maintenant nécessaire que ces résultats soient confirmés par un essai randomisé.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** COULD DISEASE-MODIFYING THERAPIES BE STOPPED OVER AGE 50 IN THE ABSENCE OF RELAPSE FOR PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS?

---

**THÈSE :** MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2018

---

**MOTS-CLÉS :** Sclérose en plaques - arrêt - traitement de fond - âge - inactivité

---

## INTITULÉ ET ADRESSE

UNIVERSITE DE LORRAINE

**Faculté de Médecine de Nancy**

9 avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---