

ED414 – École Doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé

CIC 1434 – Centre d’Investigation Clinique – Neuroprotection et remyélinisation

THÈSE présentée par / **DISSERTATION** presented by :

Guillaume JOUVENOT

soutenue le /defended on : **19 décembre 2025**

pour obtenir le grade de / to obtain the grade of :

Docteur de l’Université de Strasbourg / Strasbourg University Doctor

Discipline (Spécialité) / Discipline (Specialty) : **Neurosciences**

**Étude de l’impact des stratégies
thérapeutiques chez le sujet âgé de plus de 50
ans atteint de sclérose en plaques**

THÈSE dirigée par / DISSERTATION supervisor :

COLLONGUES Nicolas

Professeur, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

LOUAPRE Céline

Professeur, Université de la Sorbonne

BINQUET Christine

Professeur, Université de Dijon

AUTRES MEMBRES DU JURY / OTHER MEMBERS OF THE JURY :

MEYER Nicolas

Professeur, Université de Strasbourg

Remerciements

La réalisation de cette thèse a été une aventure rendue possible grâce au soutien, aux encouragements et à l'accompagnement de nombreuses personnes que je souhaite ici remercier chaleureusement.

Je tiens à remercier mon directeur de thèse, le Pr Nicolas COLLONGUES, tout d'abord pour son œil avisé et ses conseils pour la bonne avancée de ce travail mais aussi pour sa confiance, son écoute et son soutien dans les moments de doute pour ce travail de thèse d'exercice et tout au long de ces années de doctorat. Nos échanges fructueux, moi et vous traitant des aspects biostatistiques et clinique de nos recherches, auront toujours créé une excellente synergie. Vous avez été une source constante de motivation.

Je remercie également les membres du jury: le Pr Nicolas MEYER, qui a très aimablement accepté de présider ce jury de thèse, le Pr Céline LOUAPRE et le Pr Christine BINQUET, pour avoir accepté d'évaluer ce travail et pour l'intérêt qu'ils lui ont témoigné.

Je remercie le Pr Jérôme DE SÈZE, le premier membre du CIC que j'ai rencontré avant d'arriver à Strasbourg, dont la réactivité et la bienveillance auront permis d'amorcer notre travail de recherche sur la prise en charge du patient atteint de SEP après 50 ans.

Je remercie le Pr. Ayikoé-Guy MENSAH-NYAGAN pour sa bonne humeur, ses conseils avisés de chercheur expérimenté et sa passion communicative pour la médecine translationnelle, qui m'a permis de faire un pont entre la recherche fondamentale et la recherche clinique.

Je remercie les membres du laboratoire CIC INSERM 1434, Karim, Hélène, Christian, Hélène, Christine et Laurence, pour leur aide précieuse dans la poursuite de ce travail, leur soutien pendant les moments de doute et toutes les remarques pertinentes sans lesquelles j'aurai eu plus du mal à progresser.

Je remercie le Pr. Anne KERBRAT avec qui notre très fructueuse collaboration a permis de publier dans un des journaux les plus renommés.

Je remercie Guilhem COURBON, ancien interne en neurologie et désormais praticien à Saint-Brieuc, avec qui nous avons abattu une quantité de travail phénoménale, visio après visio, le soir, pour enfin publier cet article qui aura fait grand bruit dans la communauté des neurologues spécialisés dans la SEP.

Je remercie Sébastien LOPES, co-interne en pharmacie au CIC, sans qui ce travail aurait difficilement pu voir le jour. Tu m'as toujours impressionné pour tes compétences en pharmacologie clinique, tes remarques et conseils judicieux auront été précieux pour nous guider.

Je souhaite remercier les membres du CIC, Mounia, Sophie, Loan, Annabelle, Atika, Chloé, Leila, Étienne, Myriam, Mihaela, Amélie et ceux qui poursuivent leur route -Maud, Laura, Hugo, Fabienne- pour l'ambiance conviviale, la bonne humeur et l'entraide quotidienne, vous voir était mon meilleur antidépresseur. Ce travail aurait été bien plus difficile sans votre soutien.

Mes pensées vont aussi à mes amis -Joran, Aurélien et Valentin- pour nos séances de jeu, nos soirées (à l'Antre ou ailleurs), nos voyages, nos délires et en espérant que le temps conserve notre belle amitié.

Enfin, un remerciement tout particulier à ma famille: à mes parents et ma sœur, qui m'ont toujours encouragé et poussé dans mes études et m'ont soutenu sans relâche dans les moments difficiles. Je vous dois ce que je suis.

À toutes et à tous, un grand merci !

Table des matières

Remerciements	2
Table des matières	4
Abréviations	6
Liste des tableaux	8
Liste des figures.....	9
1. Introduction	10
1.1. Présentation de la sclérose en plaques.....	10
1.1.1. Définition.....	10
1.1.2. Épidémiologie.....	10
1.1.3. Diagnostic.....	12
1.1.4. Phénotypes et présentation clinique	14
1.1.5. Physiopathologie	16
1.1.6. Prise en charge de la SEP	18
1.2. Le patient SEP après 50 ans	21
1.2.1. Une population vieillissante	21
1.2.2. Une faible éligibilité aux essais cliniques	24
1.2.3. Immunosénescence.....	25
1.3. Rapports bénéfices-risques des différentes stratégies thérapeutiques dans différents contextes cliniques chez le patient âgé	29
1.3.1. Le patient cancéreux.....	29
1.3.2. Le patient stable sous HET	31
1.3.3. Le patient à début tardif de SEP (LOMS)	33
1.4. Méthodologies d'estimation causale	35
1.4.1. Score de propension	35
1.4.2. G-computation.....	39
1.4.3. Estimateur doublement robuste (EDR)	43
2. Objectifs de la thèse.....	45
3. Résultats	47
3.1. Adaptation des traitements SEP chez le patient cancéreux traité par chimiothérapie.....	47
3.2. Arrêt des traitements de haute efficacité chez les patients SEP stables de plus de 50 ans.....	65
3.2.1. Discussion méthodologique sur l'article	74
3.3. Quelle stratégie thérapeutique en cas de LOMS ?.....	75
4. Discussion générale de la thèse/Perspectives	94
4.1. Apports des méthodes d'estimation causale et perspectives	94

4.2.	Effets de l'exposition à des chimiothérapies sur le risque de survenue de DAE chez des patients SEP avec tumeur du SNC.....	96
4.3.	Arrêt vs poursuite des anti-CD20 chez les patients atteints de sclérose en plaques après 50 ans.....	97
4.4.	Études DISCOMS et TWINS : arrêt thérapeutique chez les patients stables après 55 ans.....	98
4.5.	Utilisation des DMT chez les patients LOMS.....	100
5.	Conclusions	101
6.	Bibliographie	102
	Résumé	122
	Abstract	123

Abréviations

AMM : autorisation de mise sur le marché

ATE : Average Treatment Effect: effet moyen du traitement

ATT : Average Treatment effect on the Treated : effet moyen du traitement chez les traités

ATU : Average Treatment effect on the Untreated : effet moyen du traitement chez les non-traités

AVC : accident vasculaire cérébral

BHE : barrière hémato-encéphalique

BNPV: base nationale de pharmacovigilance

BTKi : Bruton's tyrosine kinase inhibitors

CDP : confirmation of disease aggravation/aggravation confirmée du handicap

CJP : critère de jugement primaire

CJS : critère de jugement secondaire

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

COVID-19 : corona virus disease 2019

DAE : Disease Associated Event/ Événement associé à la pathologie

DIS : dissemination in space/dissémination dans l'espace

DIT : dissemination in time dissémination dans le temps

DMT: Disease Modifying Therapies/ Thérapies modificatrices de la maladie

DRM: double-robust method

EBV : Epstein-Barr Virus

ECR: essai clinique randomisé

ECTRIMS: European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis/ Comité européen pour le traitement et la recherche sur la sclérose en plaques

EDMUS: European Database for Multiple Sclerosis

EDR: estimateur doublement robuste

EDSS: Expanded Disability Status Scale

ET: écart-type

HET: High-Efficacy Treatment /traitement de haute efficacité

HR : hazard ratio

HTA : hypertension artérielle

IPTW : inverse probability of treatment weighting/ pondération inverse de la probabilité de traitement

IRM: imagerie par résonance magnétique

IC : intervalle de confiance

IM : immunomodulateurs
IQR : Interquartile range/écart interquartile
IRT : Immune reconstitution therapy/ Thérapie de reconstitution immunitaire
IS: immunosuppresseur
LCR: liquide céphalo-rachidien
LEMP: Leucoencéphalopathie multifocale progressive
LOMS: Late-onset multiple sclerosis/sclérose en plaques à début tardif
MET: Medium-Efficacy Treatment /traitement d'efficacité modérée
MSCF : Multiple Sclerosis Functional Composite
MSSS : Multiple Sclerosis Severity Score/ score de gravité de la sclérose en plaques
NEDA: no evidence of disease activity
OFSEP : Observatoire français de la sclérose en plaques
PIRA: progression independent of relapse activity
PP: primary progressive/primairement progressif
PS: propensity score
RAW: relapse-associated worsening
RR: relapsing-remitting/récurrente-rémittente
SEP: sclérose en plaques
SMD : standardized mean difference/difference Moyenne standardisée
SP: secondary progressive/secondairement progressif
TAP: taux annualisé de poussée
VLOMS: Very late-onset multiple sclerosis/sclérose en plaques à début très tardif

Liste des tableaux

Tableau 1 Résumé des principaux traitements de haute efficacité pour la SEP selon les recommandations récentes 20

Tableau 2 Résumé des principaux traitements d'efficacité modérée pour la SEP selon les recommandations récentes 20

Tableau 3 Résumé des étapes clés de l’IPTW 38

Tableau 4: Résumé des avantages et limites de la g-computation 41

Liste des figures

Figure 1 Épidémiologie de la sclérose en plaques : la particularité française (source : Fromont et al., Revue Neurologique 2009).....	11
Figure 2 : Critères de McDonald 2024 (Moccia et al., Nature 2025).....	13
Figure 3 Présentation clinique des différents phénotypes de la SEP selon la chronologie de la pathologie (source Filippi et al., Nature 2018)	14
Figure 4 Physiopathologie de la sclérose en plaques (source : Zabihi et al., Molecular Neurobiology 2024) ...	16
Figure 5 Mécanismes d'actions illustrés des différents DMT avec leur lieux d'actions et cibles cellulaires/moléculaires (source : Yang et al., Frontiers in Neurology 2022).....	19
Figure 6 Augmentation de la prévalence de la SEP et évolution de la distribution de l'âge (exemple du Manitoba) (source : Marrie et al., Neurology 2010)	21
Figure 7 Augmentation de l'âge de diagnostic de la SEP en Norvège (source : Habbestad et al., Journal of Neurology 2023).....	22
Figure 8 Évolution des tendances démographiques au diagnostic de SEP en Italie (Prosperini et al., Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2022).....	23
Figure 9 Mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans l'immunosénescence (source : Liu et al., Nature 2023).....	25
Figure 10 Relation entre l'inhibition de la progression du handicap et l'âge par DMT (source : Weideman et al., Frontiers in Neurology, 2017)	26
Figure 11 Effets indésirables des DMT liés à l'âge selon la littérature (source : Schweitzer et al., Current Opinion in Neurology 2019).....	27
Figure 12 Évolution concomitante de la SEP et du cancer chez 16 patients diagnostiqués de tumeurs du SNC (source : Yalachkov et al., Neurological Sciences 2022).....	30
Figure 13 Comparaison du délai jusqu'à première activité de la maladie entre groupes arrêtant et continuant le traitement le traitement dans l'essai DISCOMS (source : Corboy et al., Lancet 2023)	32
Figure 14 Illustration du principe de l'appariement basé sur score de propension (source : Ziad thèse 2020)...	36
Figure 15 Illustration du principe général de l'IPTW avec obtention de poids non stabilisés (source : Breslow, TDS Archive 2023)	39
Figure 16 Illustration du principe général de la G-computation par comparaison avec un modèle de régression classique (source : Snowden et al., American Journal of Epidemiology 2011)	42
Figure 17 Schéma récapitulatif des principales méthodes d'estimation causale (adapté de Schuler et Rose, American Journal of Epidemiology 2017)	44

1. Introduction

1.1. Présentation de la sclérose en plaques

1.1.1. Définition

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique du système nerveux central (SNC), d'origine auto-immune, qui touche principalement les jeunes adultes¹. Elle se caractérise par une inflammation, une démyélinisation et une neurodégénérescence, entraînant des symptômes neurologiques variés et évolutifs. C'est une maladie inflammatoire et démyélinisante du cerveau et de la moelle épinière, où le système immunitaire cible la gaine de myéline, entourant les axones des neurones. Elle se traduit par des lésions focales, une perte axonale et une gliose, menant à des troubles moteurs, sensoriels et cognitifs²⁻⁵. La maladie résulte d'une interaction complexe entre des facteurs génétiques et environnementaux^{4,6,7}. Le diagnostic repose sur la démonstration de la dissémination des lésions dans le temps et dans l'espace, en excluant d'autres causes. Les critères de McDonald, régulièrement révisés (2001, 2005, 2010, 2017), intègrent l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) via la présence de bandes oligoclonales pour permettre un diagnostic plus précoce et précis⁸⁻¹². Il n'existe pas de test unique pathognomonique ; l'évaluation clinique reste essentielle.

1.1.2. Épidémiologie

La SEP est une maladie neurologique chronique dont la prévalence et l'incidence augmentent dans le monde entier, en particulier dans les pays à revenu élevé¹³. L'épidémiologie de la SEP est marquée par une grande variabilité géographique, des différences selon le sexe, l'âge et l'origine ethnique, ainsi que par l'influence de facteurs génétiques et environnementaux¹³⁻¹⁵. En 2020, on estime que 2,8 à 3 millions de personnes vivent avec la SEP dans le monde, avec une prévalence globale de 24 à 36 cas pour 100 000 habitants^{13,16-18}.

L'incidence mondiale est d'environ 2,1 nouveaux cas pour 100 000 personnes/an, mais elle varie fortement selon les régions : plus élevée en Amérique du Nord, Europe du Nord et de l'Ouest (jusqu'à 200/100 000 en Suède, Canada, Norvège), plus faible en Asie, Afrique et Moyen-Orient¹⁶⁻²⁰. L'incidence est plus élevée chez les femmes (rapport femmes/hommes de 3:1) et chez les jeunes adultes (âge moyen au diagnostic : 32 ans)^{16,18,20,21}. La SEP pédiatrique, bien que la prévalence augmentation reste rare (prévalence ajustée: 1,5/100 000).

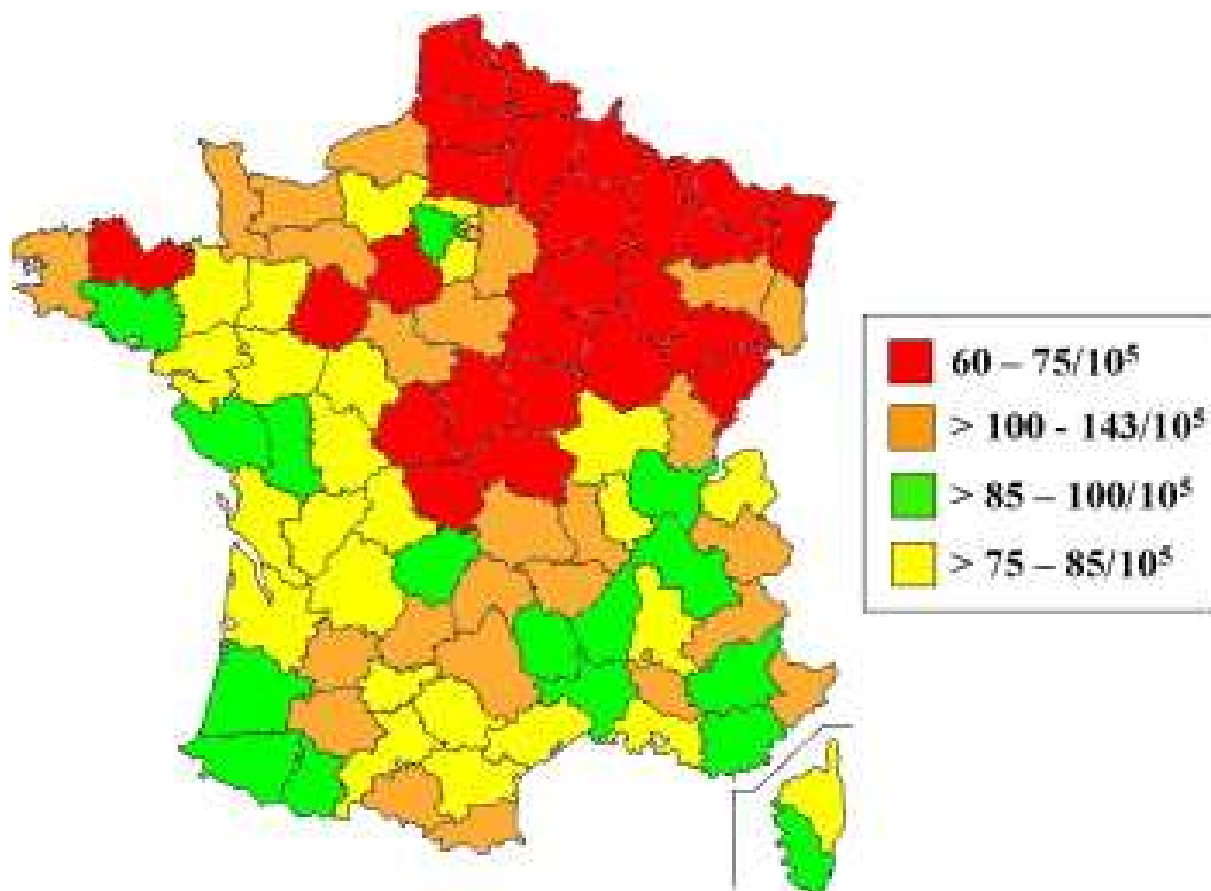


Figure 1 Épidémiologie de la sclérose en plaques : la particularité française (source : Fromont et al., Revue Neurologique 2009)

La France est un pays à haut risque pour la SEP. Elle est le plus souvent diagnostiquée entre 25 et 35 ans²². Les données récentes montrent une augmentation continue de la prévalence, tandis que l'incidence reste globalement stable. L'incidence nationale est restée stable sur la dernière décennie, autour de 6,8 à 7,5 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an²²⁻²⁴. La prévalence de la SEP en France a augmenté d'environ 30 % en dix ans, atteignant 197,6 pour 100 000 habitants en 2021, avec une nette prédominance féminine (274,9 pour 100 000 chez les femmes contre 115,2 chez les hommes)^{22,25}. Des disparités régionales marquées existent : le nord-est de la France présente les taux de prévalence et d'incidence les plus élevés (>230/100 000 dans le Grand Est et les Hauts-de-France), tandis que le sud-ouest affiche les taux les plus bas (~180/100 000) (cf figure 1)²⁵⁻²⁷. Cette hétérogénéité n'est pas expliquée par l'accès aux soins mais pourrait être liée à des facteurs environnementaux ou socio-économiques^{26,27}.

Les principaux facteurs de risque incluent la latitude (moins de soleil, déficit en vitamine D), l'infection par le virus Epstein-Barr (EBV), le tabagisme, l'obésité infantile et des facteurs génétiques (notamment HLA-DRB1*15:01)^{18,21,28-30}. Les formes familiales représentent environ 12,6 % des cas³¹. On observe une augmentation de la prévalence attribuable à une meilleure détection, l'amélioration des soins, l'évolution des critères diagnostiques et l'urbanisation^{19,32,33}.

L'enfance et adolescence sont une période critique sur le développement de la SEP. De nombreuses études montrent que l'exposition à des facteurs de risque comme l'infection par l'EBV, l'obésité, le tabagisme passif, la carence en vitamine D et le manque d'exposition au soleil a un impact maximal sur le risque de SEP lorsqu'elle survient avant 15-20 ans³⁴⁻⁴⁰. Les interactions entre facteurs génétiques et environnementaux influencent le développement cérébral dès l'enfance, suggérant que la pathophysiologie de la SEP commence bien avant l'apparition des symptômes^{36,41}. Par ailleurs, les personnes migrant d'une région à risque faible vers une région à risque élevé avant l'adolescence adoptent le risque du pays d'accueil, ce qui confirme l'importance des expositions précoces⁴⁰.

1.1.3. Diagnostic

Le diagnostic de la SEP repose sur une combinaison d'évaluation clinique, d'imagerie cérébrale et de tests biologiques⁴² (cf figure 2). Les critères diagnostiques ont évolué pour permettre une détection plus précoce et plus précise, tout en évitant les erreurs de diagnostic qui peuvent entraîner des conséquences importantes.

Le diagnostic repose sur la symptomatologie clinique, compte tenu qu'il n'y a aucun test spécifique, appuyé par les examens complémentaires⁴³⁻⁴⁵. Il faut garder à l'esprit qu'il y a un risque de surdiagnostic ou de confusion avec d'autres pathologies (neuromyéélite optique, maladies vasculaires, migraines)⁴⁶⁻⁴⁸ et que les critères doivent être appliqués avec prudence chez les patients atypiques ou asymptomatiques^{43,46,48,49}.

Les critères de McDonald (révisés en 2024) sont la référence internationale pour objectiver le diagnostic.

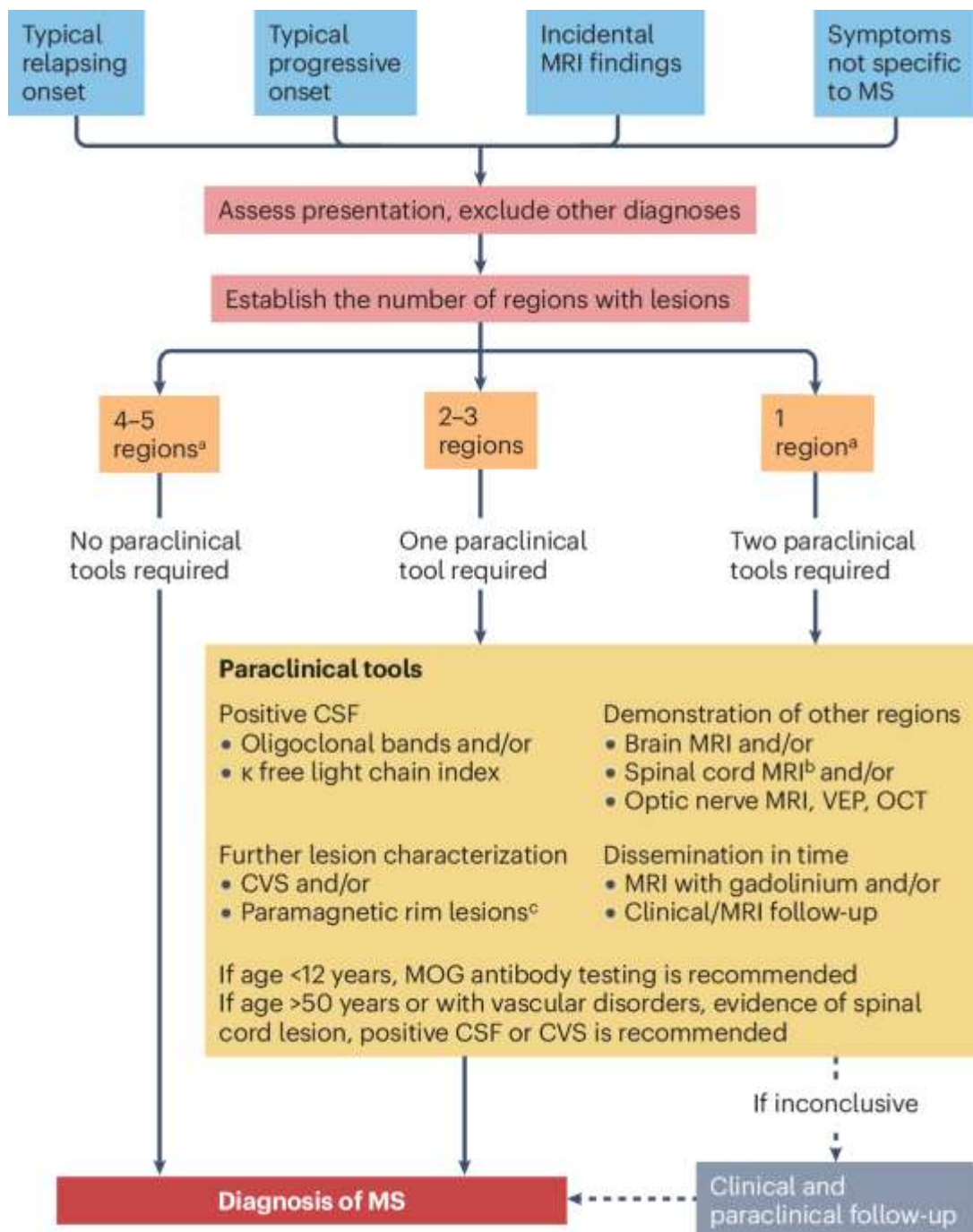


Figure 2 : Critères de McDonald 2024 (Moccia et al., Nature 2025)

Les critères de McDonald 2024 exigent^{50,51} :

- la présence de poussées cliniques
- la démonstration de la dissémination des lésions dans le temps (DIT) et dans l'espace (DIS) au sein du SNC.
- l'exclusion d'autres pathologies pouvant mimer la SEP.
- l'intégration de la présence de bandes oligoclonales dans le LCR comme critère de dissémination dans le temps^{9,52-55}.

Les principaux outils de diagnostic sont :

- l'IRM cérébrale et médullaire : essentielle pour visualiser les lésions caractéristiques et leur évolution^{48,52,54,56}
- l'analyse du LCR : recherche de bandes oligoclonales, IgG index, chaînes légères kappa.

1.1.4. Phénotypes et présentation clinique

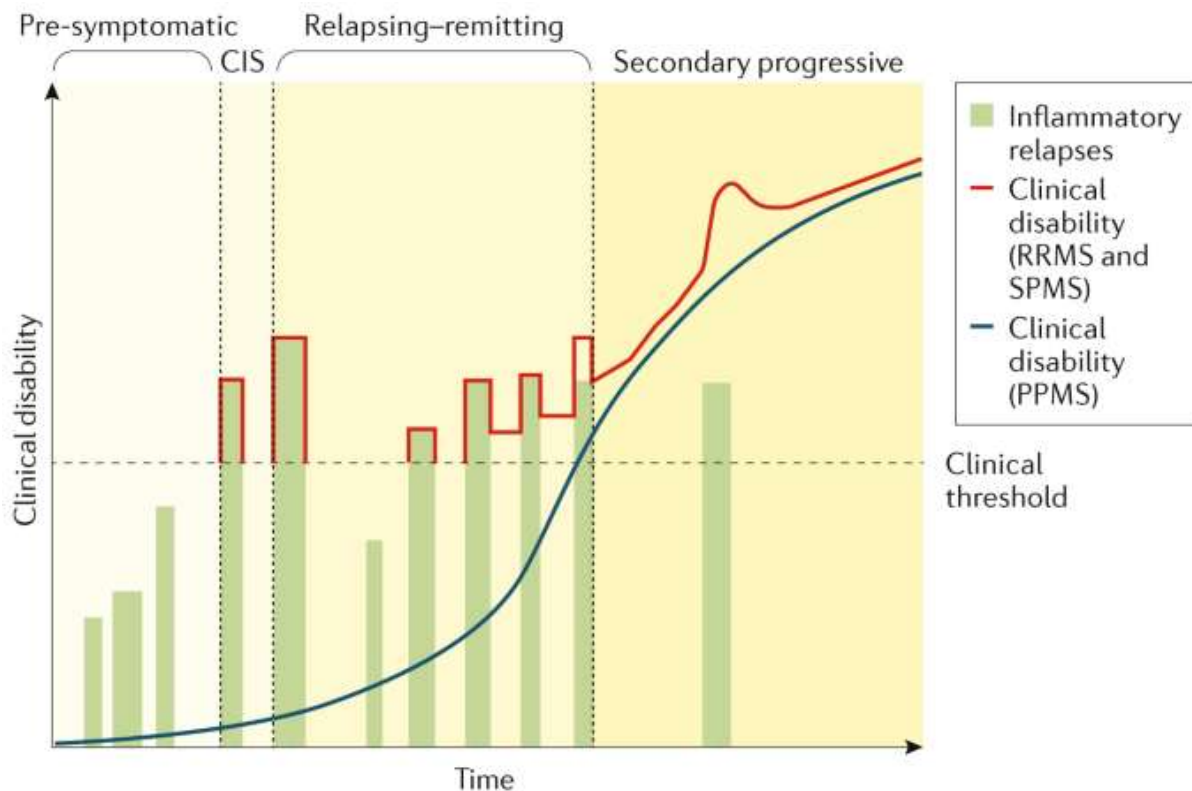


Figure 3 Présentation clinique des différents phénotypes de la SEP selon la chronologie de la pathologie (source Filippi et al., Nature 2018)

La SEP présente une grande hétérogénéité clinique justifiant une classification en différents phénotypes pour guider le diagnostic, le pronostic et la prise en charge. La SEP se classe en différents phénotypes cliniques qui sont la forme rémittente-récurrente (SEP-RR), la forme secondairement progressive (SEP-SP) et la forme primaire progressive (SEP-PP). La SEP récurrente-rémittente (SEP-RR) consiste en une alternance de poussées et de rémissions, la forme la plus fréquente au diagnostic⁵⁷⁻⁶⁰. La SEP secondairement progressive (SEP-SP) consiste en aggravation progressive du handicap après une phase récurrente-rémittente⁵⁷⁻⁶⁰. La SEP progressive primaire (SEP-PP) consiste en progression continue du handicap dès le début, sans poussées initiales⁵⁷⁻⁶⁰. Il

existe aussi le syndrome cliniquement isolé (CIS), avec un premier épisode neurologique évocateur de SEP, sans critères de dissémination dans le temps⁵⁷⁻⁵⁹.

Concrètement, l'évolution typique de la pathologie selon la chronologie suit deux grands schémas comme montré dans la figure 3. Chez la plupart des patients, elle consiste en une phase pré-symptomatique avec des poussées inflammatoires sans symptômes suivi d'un CIS, puis d'une phase SEP-RR objectivée avec une deuxième poussée, où les patients récupèrent de leurs poussées, et enfin d'une phase SEP-SP où les poussées deviennent rares et où les patients perdent de plus en plus leur capacité à récupérer de leurs poussées. Une minorité des patients connaît une aggravation continue du handicap sans poussée ni récupération, ce sont les patients SEP-PP⁶¹.

La SEP présente une grande variété de symptômes, touchant à la fois les fonctions motrices, sensorielles, cognitives et psychiatriques, qui diffèrent selon la localisation des lésions dans le SNC. Les symptômes les plus fréquents incluent : fatigue (le plus fréquent, jusqu'à 78 % des patients)⁶²⁻⁶⁴, troubles moteurs (faiblesse musculaire, spasticité, troubles de la marche, ataxie, tremblements)^{62,65,66}, troubles sensoriels (engourdissements, paresthésies, douleurs, prurit, dysesthésies)^{65,67,68}, troubles visuels (névrite optique, baisse de l'acuité visuelle)^{65,67,69}, troubles urinaires et intestinaux (incontinence, rétention, constipation, dysfonctionnements vésicaux/intestinaux)^{62,65}, troubles cognitifs (troubles de la mémoire et de l'attention)^{62,64,70}, troubles de l'humeur (dépression, anxiété, troubles affectifs)⁷⁰⁻⁷², douleurs (douleurs neuropathiques, névralgie du trijumeau, douleurs orofaciales)^{68,69}, symptômes paroxystiques (signe de Lhermitte, ataxie paroxystique, dystonies)⁶⁶, troubles sexuels et troubles du sommeil^{62,64}.

1.1.5. Physiopathologie

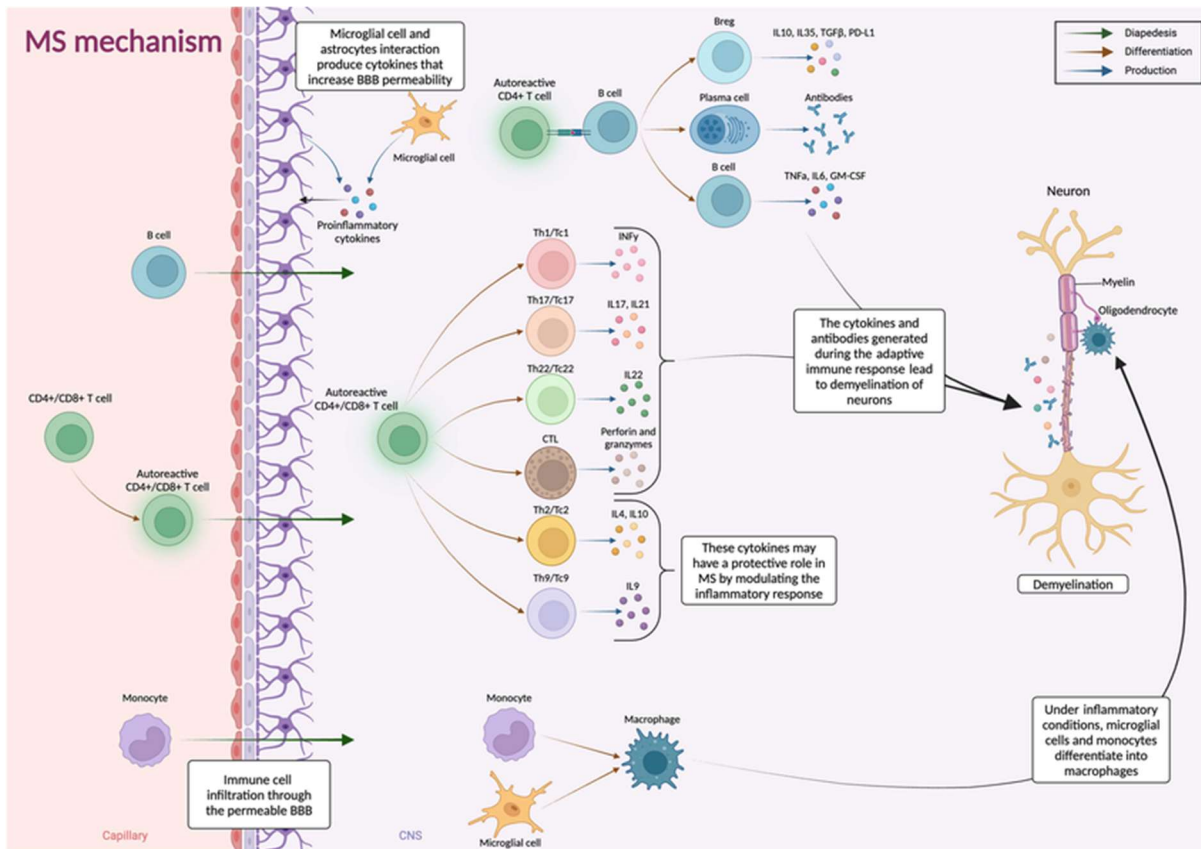


Figure 4 Physiopathologie de la sclérose en plaques (source : Zabihi et al., Molecular Neurobiology 2024)

La SEP est une maladie inflammatoire chronique du SNC, caractérisée par une interaction complexe entre auto-immunité, démyélinisation, neurodégénérescence et échec de la réparation neuronale.

La figure 4 décrit de façon générale la physiopathologie de la maladie. L'interaction entre des cellules microgliales et les astrocytes produit des cytokines qui augmentent la perméabilité de la BHE. Des cellules immunitaires (lymphocytes T, B et macrophages) infiltrent le SNC à travers la BHE devenue perméable. Les lymphocytes B produisent des anticorps dirigés contre la gaine de myéline. En contexte inflammatoire, les monocytes et cellules microgliales se différencient en macrophages qui vont être effecteurs de la démyélinisation⁷³.

La démyélinisation provoquant des lésions focales et une inflammation persistante⁷⁴⁻⁷⁹. L'activation chronique de la microglie et la production de cytokines pro-inflammatoires entretiennent la neuroinflammation, même lorsque la BHE se referme⁸⁰⁻⁸³. La démyélinisation, marqueur central de la SEP, entraîne une perte de conduction nerveuse et expose les axones à des dommages secondaires. La neurodégénérescence résulte de l'attaque immunitaire, du stress oxydatif, de la dysfonction mitochondriale et de l'accumulation de fer, menant à une perte axonale et neuronale progressive^{74,81,84-88}. Les lésions touchent la substance blanche et grise, expliquant la diversité des symptômes^{75,81,83,85}. Les microglies et astrocytes adoptent des phénotypes pathologiques, amplifiant la démyélinisation et la neurodégénérescence. Des facteurs solubles produits dans les méninges et espaces périvasculaires diffusent dans le parenchyme, aggravant les lésions corticales^{74,81,83}. Les déséquilibres du

métabolisme du tryptophane (voie des kynurénines) et l'accumulation de fer exacerbent l'inflammation et le stress oxydatif^{84,87}. La SEP présente une grande hétérogénéité pathologique : inflammation aiguë dans les formes rémittentes, inflammation chronique compartimentée et neurodégénérescence dans les formes progressives^{74,75,80-82}. L'échec de la remyélinisation et la persistance de l'inflammation expliquent la progression du handicap.

1.1.6. Prise en charge de la SEP

La prise en charge de la SEP repose sur une approche multidimensionnelle visant à contrôler l'activité inflammatoire, ralentir la progression du handicap et améliorer la qualité de vie.

Le traitement des poussées aiguës repose sur des corticoïdes à forte dose, en intraveineuse ou par voie orale, pour accélérer la récupération fonctionnelle. En cas d'échec, la plasmaphérèse peut être envisagée^{89,90}.

Les traitements de fond, aussi nommés Disease Modifying Therapies (DMT), modifient l'évolution de la maladie en réduisant la fréquence des poussées et la progression du handicap. On distingue les immunomodulateurs des immunosuppresseurs (IS). Les immunomodulateurs (exemples : interférons bêta, acétate de glatiramère, diméthylfumarate) modifient l'activité du système immunitaire sans l'inhiber totalement. Leur but est de réorienter la réponse immunitaire pour réduire l'inflammation et l'auto-immunité, tout en maintenant une certaine immunosurveillance⁹¹⁻⁹³. Les IS (exemples : mitoxantrone, cyclophosphamide, azathioprine, cladribine) suppriment de façon plus globale l'activité du système immunitaire, diminuant ainsi la capacité de l'organisme à réagir contre les infections et les tumeurs. Ils sont souvent plus puissants mais exposent à davantage d'effets indésirables graves (infections, cancers)⁹²⁻⁹⁶.

Les mécanismes d'actions, lieux d'action et cibles cellulaires des DMT sont décrits dans la figure 5. Les inhibiteurs de tyrosine kinase de Bruton (BTKi) agissent dans le SNC et à la périphérie, ils se fixent de manière compétitive sur les sites de liaison de l'ATP, ce qui permet donc le blocage de l'activation des sites tyrosine-kinase ; la signalisation cellulaire, impliquée dans le contrôle de la prolifération cellulaire, est alors interrompue. Le natalizumab agit au niveau de la BHE en inhibant la migration des leucocytes. Tous les autres agissent à la périphérie. Les fumarates, interférons et glatiramère sont des immunomodulateurs. Les modulateurs des récepteurs S1P entraînent la séquestration des lymphocytes dans les nœuds lymphatiques. Le tériflunomide, la cladribine, l'alemtuzumab et la mitoxantrone inhibent la prolifération lymphocytaire via différents mécanismes d'action. Le rituximab, l'ocrelizumab et l'ofatumumab déplètent les lymphocytes B en se liant aux récepteurs CD20, entraînant leur lyse⁹⁷.

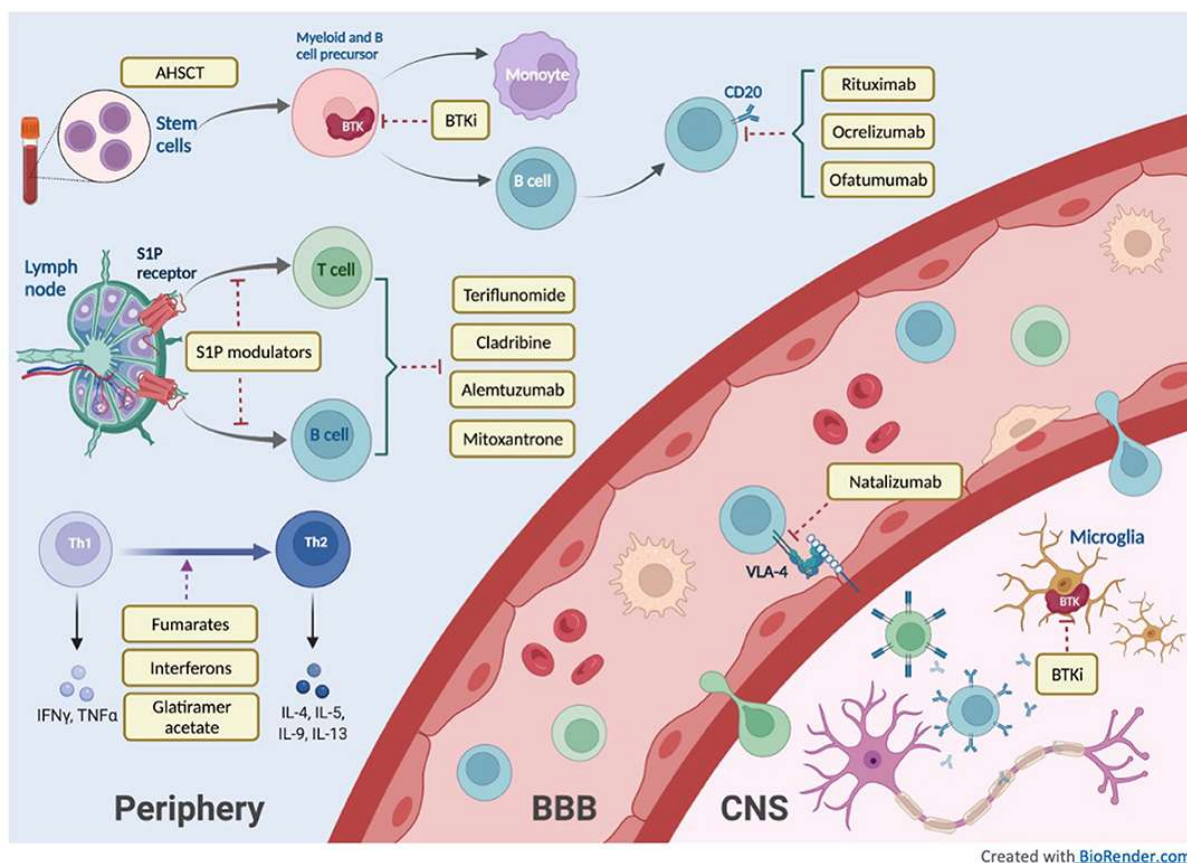


Figure 5 Mécanismes d'actions illustrés des différents DMT avec leur lieux d'actions et cibles cellulaires/moléculaires (source : Yang et al., Frontiers in Neurology 2022)

On classe aussi les traitements de la SEP selon leur capacité à réduire les poussées et la progression du handicap : traitements d'efficacité modérée (MET) et traitements de haute efficacité (HET). Leur classification, mécanismes d'action et indications principales sont décrits dans les tableaux 1 et 2.

Principaux HET dans la SEP⁹⁸⁻¹⁰⁴

Classe / Molécule	Mécanisme d'action principal	Indications principales
ocrelizumab ofatumumab ublituximab	Anticorps anti-CD20 (déplétion lymphocytaires B)	SEP RR, SEP progressive
alemtuzumab	Anticorps anti-CD52 (déplétion lymphocytaire)	SEP RR très active
natalizumab	Anticorps anti-intégrine (inhibition migration leucocytaire)	SEP RR très active
fingolimod siponimod ozanimod ponesimod	Modulateurs des récepteurs S1P (séquestration lymphocytaire)	SEP RR, parfois progressive

cladribine	Agent alkylant (déplétion lymphocytaire)	SEP RR très active
mitoxantrone	Immunosuppresseur (cytostatique : intercalant)	Cas très actifs ou agressifs

Tableau 1 Résumé des principaux traitements de haute efficacité pour la SEP selon les recommandations récentes

Principaux MET dans la SEP^{105–109}

Classe / Molécule	Mécanisme d'action principal	Indications principales
interférons bêta (1a, 1b)	Immunomodulation	Activité modérée de la maladie ou contre-indication aux HET
acétate de glatiramère	Immunomodulation (favorise la réponse Th2)	idem
diméthylfumarate	Immunomodulation (modulation du stress oxydatif)	idem
tériflunomide	Immunomodulation (inhibition de la prolifération lymphocytaire)	idem

Tableau 2 Résumé des principaux traitements d'efficacité modérée pour la SEP selon les recommandations récentes

En termes d'efficacité clinique, les HET réduisent plus fortement la fréquence des poussées, l'activité IRM et la progression du handicap que les traitements d'efficacité modérée, notamment lorsqu'ils sont initiés précocement^{110–116}. Les MET sont souvent utilisés en première intention, avec une escalade vers les traitements de haute efficacité en cas d'échec. Cependant, de plus en plus d'études et de recommandations soutiennent l'utilisation précoce des HET chez les patients à risque élevé de progression^{112–115}. L'initiation précoce d'un traitement de HET est associée à une meilleure préservation de la fonction neurologique et à un ralentissement de l'accumulation du handicap^{110–115}, même s'ils exposent à un risque plus élevé d'effets secondaires graves (infections, cancers, réactions auto-immunes), nécessitant une surveillance accrue^{111,116}.

La prise en charge globale est multidisciplinaire et nécessite la collaboration entre neurologues, infirmiers spécialisés, psychologues, rééducateurs, kinésithérapeute, ergothérapeutes et autres spécialistes¹¹⁷ pour traiter les troubles cognitifs, la douleur, la spasticité, la fatigue et le moral^{118,119}.

1.2. Le patient SEP après 50 ans

1.2.1. Une population vieillissante

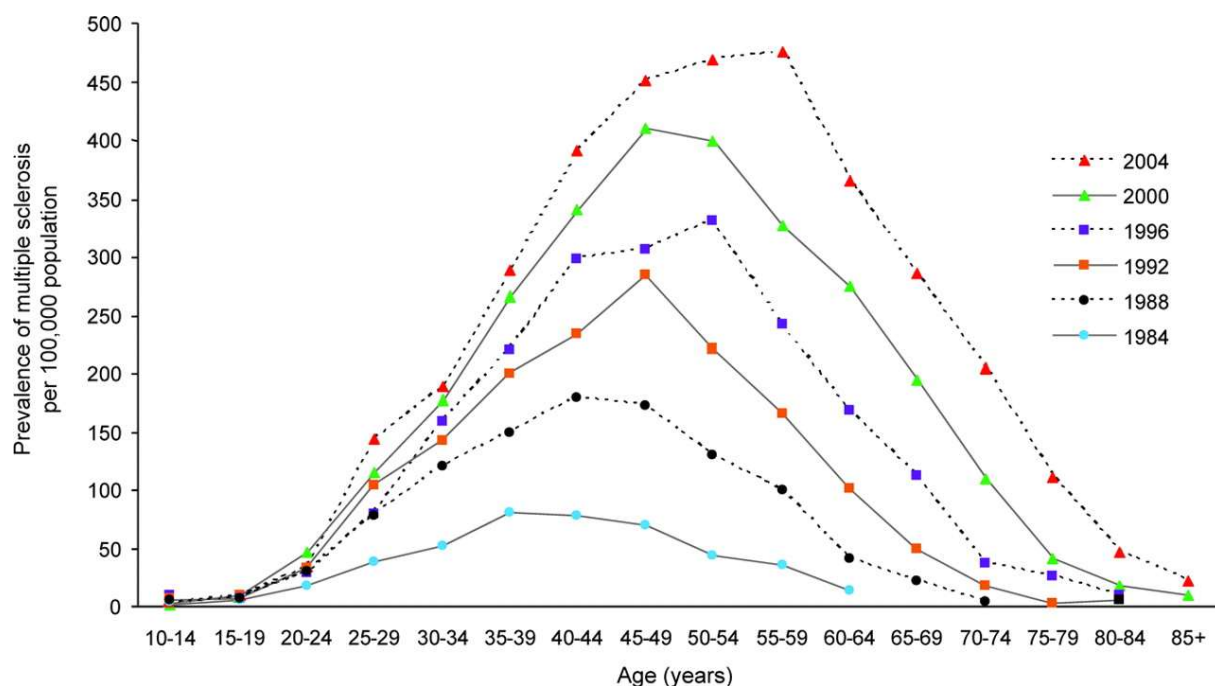


Figure 6 Augmentation de la prévalence de la SEP et évolution de la distribution de l'âge (exemple du Manitoba)
(source : Marrie et al., Neurology 2010)

Des études récentes montrent une augmentation significative de l'âge moyen des personnes atteintes de SEP dans de nombreux pays. La figure 6 illustre ce phénomène de vieillissement des patients SEP dans la province canadienne du Manitoba¹²⁰. Par exemple, au Danemark, l'âge moyen de la population SEP a atteint 54,2 ans en 2023, avec une proportion croissante de patients de plus de 65 ans depuis 2007¹²¹⁻¹²³. Cette tendance est également observée en Norvège, en Italie, en Espagne et dans d'autres pays, où l'âge d'apparition de la maladie s'est déplacé vers des classes d'âge plus élevées, et la proportion de formes à début tardif (après 50 ans) a augmenté (cf figure 7)¹²⁴⁻¹²⁸.

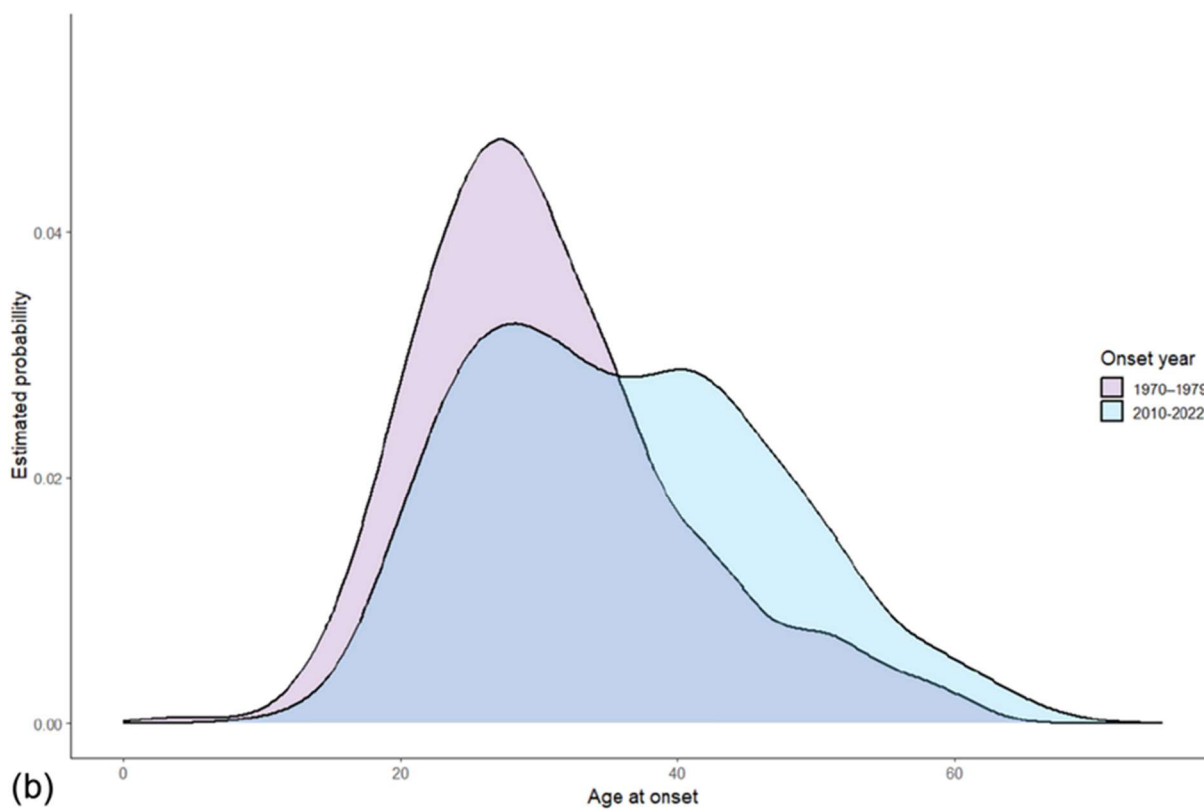
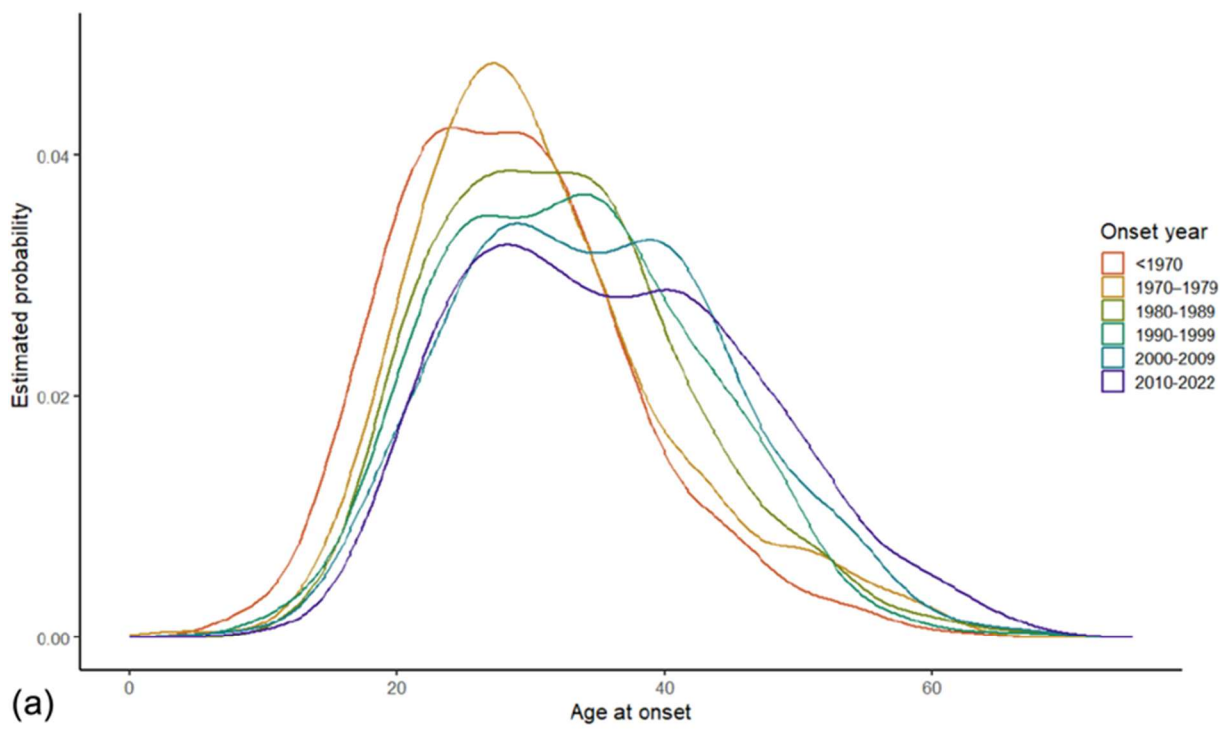


Figure 7 Augmentation de l'âge de diagnostic de la SEP en Norvège (source : Habbestad et al., Journal of Neurology 2023)

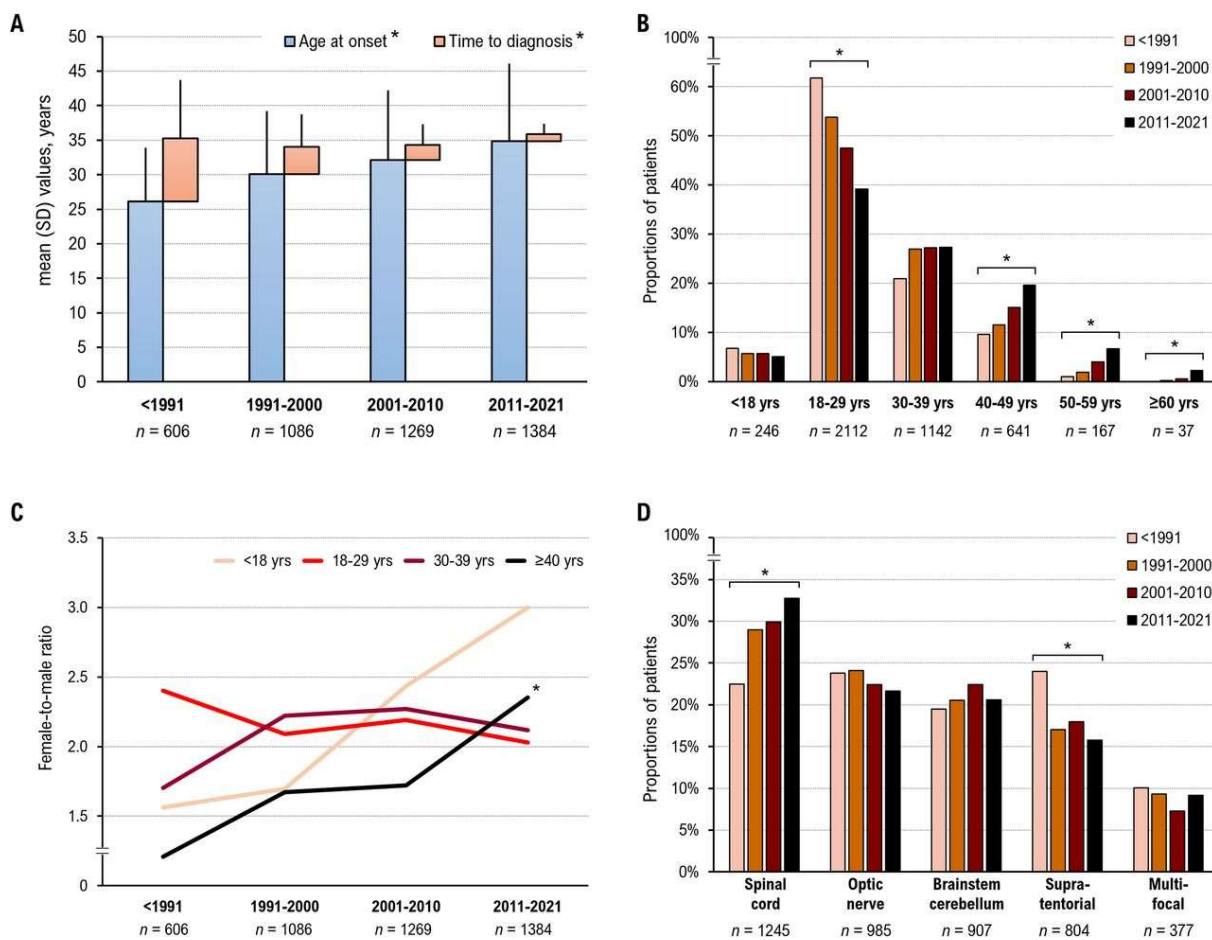


Figure 8 Évolution des tendances démographiques au diagnostic de SEP en Italie (Prosperini et al., Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2022)

L'allongement de l'espérance de vie des patients SEP grâce à de meilleurs traitements et à une prise en charge globale^{123,129-131}, l'amélioration du diagnostic, la reconnaissance accrue des formes à début tardif^{124,125,127}, l'augmentation de l'incidence et de la prévalence chez les personnes âgées, notamment chez les femmes^{121,123,125,127} et enfin la transition démographique générale de la population mondiale^{123,129} sont autant de facteurs expliquant ce vieillissement.

Dans la figure 8, on voit un exemple d'illustration des phénomènes décrits précédemment sur la population de patients SEP italiens¹³². La partie A montre une augmentation de l'âge au diagnostic et un raccourcissement du délai au diagnostic. La partie B montre l'évolution de la répartition entre classes d'âge au diagnostic en fonction de la décennie considérée, une moins grande proportion des patients sont diagnostiqués jeunes (18-29 ans) et une plus grande proportion est diagnostiquée tardivement (≥ 50 ans). La partie C montre l'évolution du ratio femme-homme en fonction de la classe d'âge et de la décennie considérée, qui a tendance à augmenter pour les moins de 18 ans et plus de 40 ans. La partie D montre l'évolution de la répartition de la localisation des lésions au moment du diagnostic en fonction de la décennie.

1.2.2. Une faible éligibilité aux essais cliniques

La littérature scientifique s'accorde à considérer qu'un patient atteint de sclérose en plaques (SEP) est « âgé » ou fait partie de la population « vieillissante » à partir de 50 ans, parfois 55 ans selon les études^{124,133-135}. Nous retenons donc comme 50 ans la limite d'âge pour définir le patient âgé dans ce travail. La majorité des essais cliniques sur la SEP, en particulier les essais de phase III sur les traitements de fond, excluent soit explicitement soit via les critères d'exclusion retenus les patients âgés¹³⁶⁻¹⁴¹. L'âge est un des critères d'exclusion les plus fréquents, sans compter la présence de comorbidités et le niveau de handicap, qui sont eux-mêmes des facteurs corrélés à l'avancement en âge¹⁴⁰⁻¹⁴². Si les essais cliniques randomisés (ECR) incluent le plus souvent des patients jusqu'à 60 ans, la présence d'autres critères d'exclusion dont la fréquence augmente avec l'âge réduit la probabilité pour un patient d'être incluable dans un essai clinique au fur et à mesure que son âge augmente. Ainsi, de nombreux patients âgés suivis en pratique courante rencontrent couramment au moins un des critères d'exclusion des essais cliniques, ce qui altère la représentativité des échantillons de patients des ECR et l'extrapolabilité de leurs résultats aux patients âgés^{140,141}.

Le problème des comorbidités est qu'elles influencent significativement l'évaluation de la progression de la sclérose en plaques (SEP) chez le patient âgé. Chaque comorbidité (cardiovasculaires, métaboliques, psychiatriques, etc.) supplémentaire augmente le risque d'atteindre un seuil de handicap (Expanded Disability Status Scale [EDSS] = 6.0) de 22 %¹⁴³⁻¹⁴⁶. Elles peuvent masquer ou imiter les symptômes de la SEP, rendant difficile la distinction entre progression liée à la maladie et aggravation due à d'autres pathologies (ex. : diabète, hypertension, dépression, maladies vasculaires)^{131,144,145,147-149}, compliquent l'interprétation des scores cliniques (EDSS, vitesse de marche, cognition)^{143,145,146,149}, retardent le diagnostic et modifient la trajectoire de la maladie^{131,143,146,150}. En résumé, les comorbidités complexifient l'interprétation de la progression clinique chez les patients âgés, ce qui explique pourquoi les ECR sont restrictifs à ce sujet sur les critères d'inclusion.

Les conséquences de cette faible éligibilité sont nombreuses :

- Manque de données spécifiques : l'efficacité et la sécurité des traitements chez les patients âgés sont mal connues, car ils sont sous-représentés dans les essais¹³⁶⁻¹⁴¹
- Généralisabilité limitée : les résultats des essais cliniques sont difficilement applicables à la population réelle, où plus de la moitié des patients SEP ont plus de 55 ans^{137,139-141,151}
- Besoins non couverts : les experts soulignent l'urgence de mener des études ciblées sur cette population pour adapter les stratégies thérapeutiques^{136,137,139,141,151}

Les patients âgés atteints de SEP sont rarement inclus dans les essais cliniques en raison de critères d'âge stricts, ce qui limite la connaissance sur l'efficacité et la sécurité des traitements dans cette population croissante. Des efforts sont nécessaires pour élargir les critères d'inclusion et mieux représenter les patients âgés dans la recherche clinique.

1.2.3. Immunosénescence

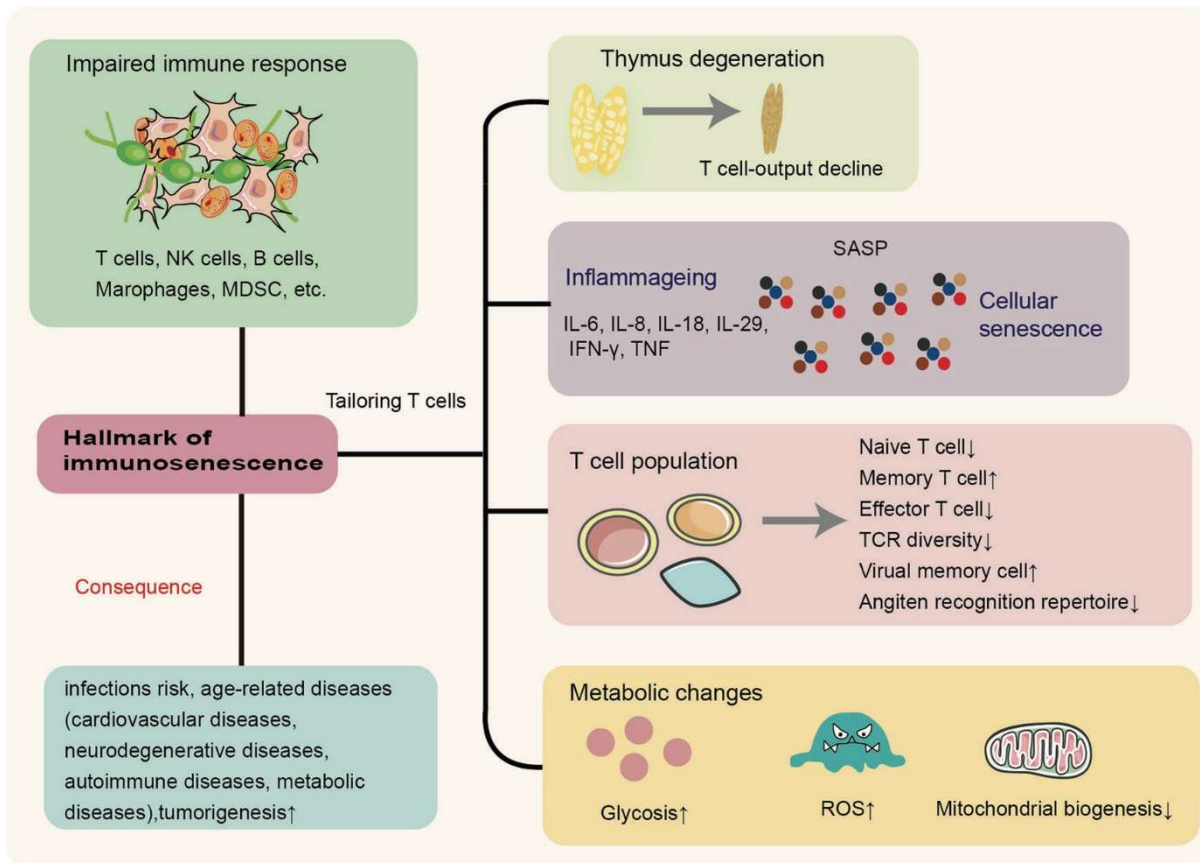


Figure 9 Mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans l'immunosénescence (source : Liu et al., Nature 2023)

L'immunosénescence désigne le vieillissement progressif du système immunitaire, caractérisé par une diminution de la réponse immunitaire via la dégénérescence du thymus et une inflammation chronique, une diminution des populations de cellules lymphocytaires T, des changements métaboliques (cf figure 9)¹⁵². Dans la SEP, ce phénomène influence fortement l'évolution de la maladie, la réponse aux traitements et la progression du handicap.

L'altération de l'immunité adaptative conduit à la diminution des lymphocytes naïfs, l'expansion de sous-populations T et B sénescents, la perte de diversité du répertoire des récepteurs T (TCR) et un épuisement des cellules T régulatrices^{153–157}. L'accumulation de cellules sécrétant des cytokines pro-inflammatoires (SASP) favorise un état inflammatoire chronique et la progression neurodégénérative^{156–161}. La sénescence des cellules du SNC (cellules gliales et neurones) contribuent à la neuroinflammation, à la perte de remyélinisation et à l'atrophie cérébrale^{156,159,160}.

Les conséquences cliniques de l'immunosénescence sont nombreuses. D'abord, elle accélère la transition vers des formes progressives de la SEP et aggrave l'accumulation du handicap^{153,156–162}. Ensuite, elle conduit à une moindre efficacité des traitements : les traitements immunomodulateurs ciblant l'immunité adaptative sont moins

efficaces chez les patients âgés, car l'inflammation devient plus « compartimentée » et moins dépendante des mécanismes classiques^{158–161,163,164}. Une méta-analyse publiée en 2017 de 38 ECR a montré que l'effet des DMT diminue fortement avec l'âge (cf figure 10)¹⁶⁵. Enfin, la baisse de l'immunosurveillance augmente la vulnérabilité aux infections et aux complications sous traitements IS comme le développement de cancers^{156,157,166}.

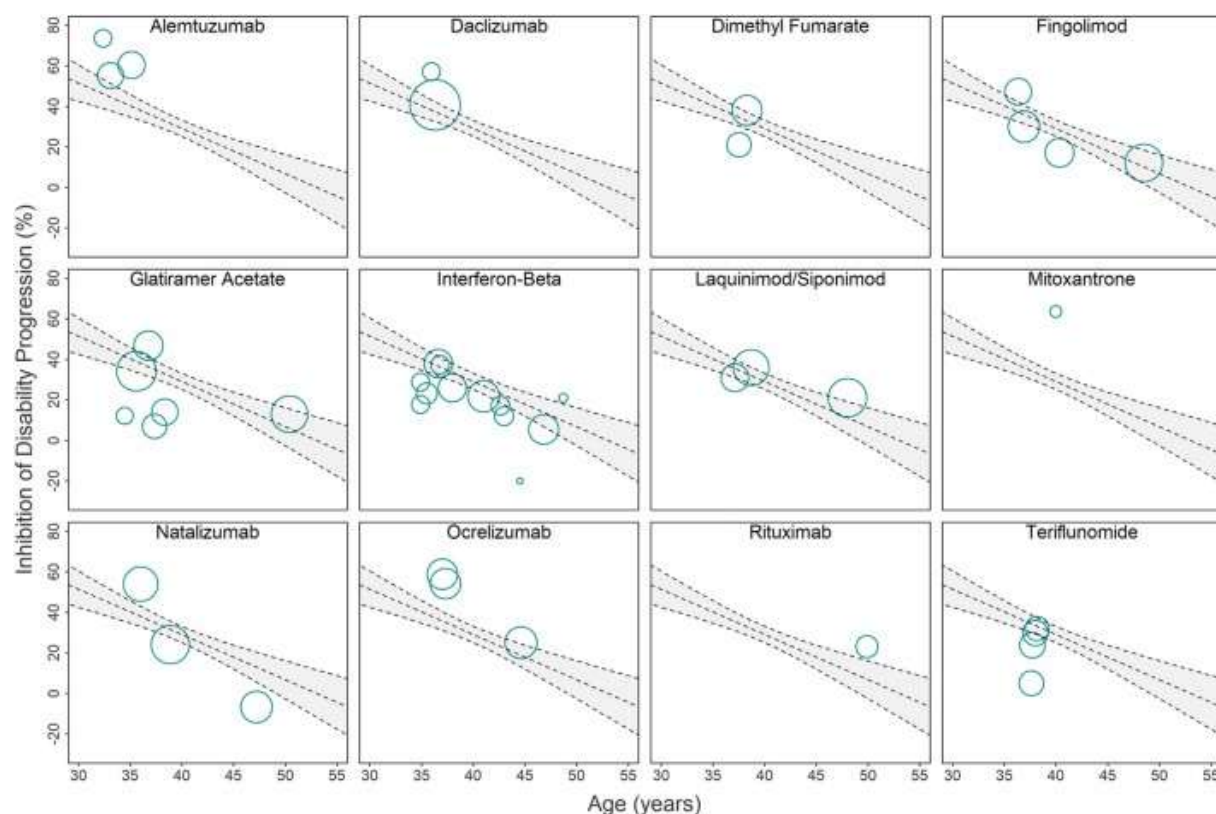


Figure 10 Relation entre l'inhibition de la progression du handicap et l'âge par DMT (source : Weideman et al., Frontiers in Neurology, 2017)

L'immunosénescence joue un rôle central dans la progression et la prise en charge de la SEP chez les patients âgés. Elle justifie l'adaptation des stratégies thérapeutiques et le développement de traitements ciblant spécifiquement les mécanismes du vieillissement immunitaire.

1.2.4. Effets indésirables des DMT liés à l'âge

Drug	Most important adverse events	(Potentially) increased risk with age	References
Natalizumab	Occurrence of PML		Dong-Si <i>et al.</i> , 2015 [37] Blankenbach <i>et al.</i> , 2019 [38] Bachelet <i>et al.</i> , 2016 [39]
	Fatal cases of PML	(↑)	
	HSV1/VZV reactivation	↑	
	Neutralizing antibodies	(↑)	
Fingolimod	Bradycardia	↑	Lebrun <i>et al.</i> , 2018 [6*] Berger <i>et al.</i> , 2018 [40*] Ritter <i>et al.</i> , 2017 [41]
	Arterial hypertension	↑	
	HSV1/VZV reactivation	↑	
	PML	(↑)	
	Skin malignancies (BCC)	↑	
	HPV infection	↑	
Alemtuzumab	HSV1/VZV reactivation	↑	Huhn <i>et al.</i> , 2018 [42] Pfeuffer <i>et al.</i> , 2019 [43]
	Listeriosis, candidiasis, nocardiosis		
	Secondary autoimmune diseases		
Cladribine	HSV1/VZV reactivation	↑	EMA, Mavenclad EPAR 2017 [44]
	Tuberculosis		
	Solid malignancies	↑	
Ocrelizumab	HSV1/VZV reactivation	↑	EMA, Ocrevus EPAR 2018 [45]
	HBV		
	Hypogammaglobulinemia	(↑) ^a	
	Breast cancer	↑	
	PML (carry over)	(↑)	

Figure 11 Effets indésirables des DMT liés à l'âge selon la littérature (source : Schweitzer et al., Current Opinion in Neurology 2019)

Les effets indésirables des traitements de la SEP augmentent avec l'âge, en particulier les infections et les cancers. Le vieillissement expose les patients atteints de SEP à un risque accru d'effets indésirables liés aux traitements, notamment les infections graves et certains cancers, en raison de l'immunosénescence et de la présence fréquente de comorbidités.

La figure 11 montre une augmentation du risque avec l'âge :

- des réactivations HSV avec le natalizumab
- de l'hypertension artérielle, des réactivations HSV et des cancers cutanés avec le fingolimod
- des réactivations HSV avec l'alemtuzumab
- des réactivations HSV et des cancers solides avec la cladribine
- des réactivations HSV et du cancer du sein avec l'ocrélizumab¹⁶⁷.

Le risque d'infections, notamment graves (hospitalisations), augmente avec l'âge, surtout avec les traitements IS puissants comme les anti-CD20, l'alemtuzumab, et le fingolimod. Les infections opportunistes, dont la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) avec le natalizumab, le fingolimod et le fumarate et la méningite à cryptocoque avec le fingolimod¹⁶⁸ sont plus fréquentes chez les patients plus âgés¹⁶⁹⁻¹⁷⁶.

L'incidence des cancers est plus élevée sous traitements immunosuppresseurs comme l'azathioprine, la mitoxantrone et le cyclophosphamide¹⁷⁷. Certains traitements (fingolimod, natalizumab) sont associés à des cancers cutanés ou autres, avec un effet additif de l'âge^{169,170,172,174,178}.

L'hypertension (tériflunomide, fingolimod)¹⁷², la maculopathie (fingolimod)^{172,174}, la lymphopénie sévère (diméthylfumarate, cladribine) et les complications métaboliques sont plus fréquentes chez les patients âgés^{172,176,179}.

1.3. Rapports bénéfices-risques des différentes stratégies thérapeutiques dans différents contextes cliniques chez le patient âgé

Compte tenu des phénomènes d'immunosénescence, de moindre efficacité des traitements avec l'âge, de l'apparition des effets indésirables liés à l'âge, du risque accru pour les patients exposés aux IS de développer des cancers et du peu de connaissances sur cette population, il convient d'explorer les dilemmes que pose la stratégie de prise en charge du patient atteint de SEP après 50 ans.

1.3.1. Le patient cancéreux

La gestion conjointe du cancer et de la SEP est complexe, nécessitant une approche individualisée qui équilibre le contrôle de la maladie neurologique, la sécurité oncologique et la tolérance aux traitements. Les recommandations récentes insistent sur la collaboration multidisciplinaire entre neurologues et oncologues et l'évaluation personnalisée du risque.

Chaque patient doit faire l'objet d'une évaluation personnalisée tenant compte du type de cancer, de l'activité de la SEP, des traitements antérieurs et des comorbidités. L'objectif est d'éviter la sur-immunosuppression, qui augmente le risque d'échappement de la tumeur au système immunitaire, tout en maintenant le contrôle de la SEP¹⁸⁰⁻¹⁸⁴. En cas de cancer menaçant le pronostic vital, la priorité est donc donnée à l'oncologie, avec adaptation ou interruption temporaire des traitements de fond de la SEP si nécessaire^{180,182,183}. Après traitement initial du cancer, si interruption du DMT il y a eu, la reprise d'un traitement de fond de la SEP doit être discutée au cas par cas, en privilégiant les molécules à faible risque de progression oncologique (interférons, acétate de glatiramère)¹⁸⁰⁻¹⁸⁴. Un suivi neurologique et oncologique étroit est indispensable, notamment pour détecter précocement les rechutes de SEP ou les complications liées à l'immunosuppression^{180,183,185}.

La prise en charge simultanée du cancer et de la SEP repose sur une évaluation personnalisée, la priorisation du traitement oncologique, l'adaptation prudente des traitements de fond de la SEP et une surveillance étroite, en s'appuyant sur une collaboration étroite entre neurologues et oncologues.

Les connaissances sur le risque de survenue de poussées en fonction des expositions aux traitements anticancéreux sont très limitées. La seule étude à l'heure actuelle est une étude allemande publiée en 2022 sur 16 patients atteints de SEP et de tumeurs du SNC qui a avancé que les patients exposés à des chimiothérapies avaient une probabilité plus importante de présenter des événements liés à la pathologie (DAE) que ceux qui n'y avaient pas été exposés. Dans cette étude, 6 patients ont été exposés à des chimiothérapies après le diagnostic oncologique et 10 n'ont pas été exposés. Cette étude s'est basé pour écrire cette conclusion sur le fait que parmi les 18 DAE observés sur l'ensemble des suivis, 15 (83.3%) des DAE observés sont survenus sur des intervalles de temps non précédés par des chimiothérapies quand 3 (16.7%) de ces DAE sont survenus sur des intervalles de temps précédés par des chimiothérapies¹⁸⁵. La figure 12 illustre les suivis des 16 patients de cette étude avec la présence de traitements SEP, de thérapies anticancéreuses (chimiothérapies, radiothérapie, radiochirurgie, etc) et de DAE.

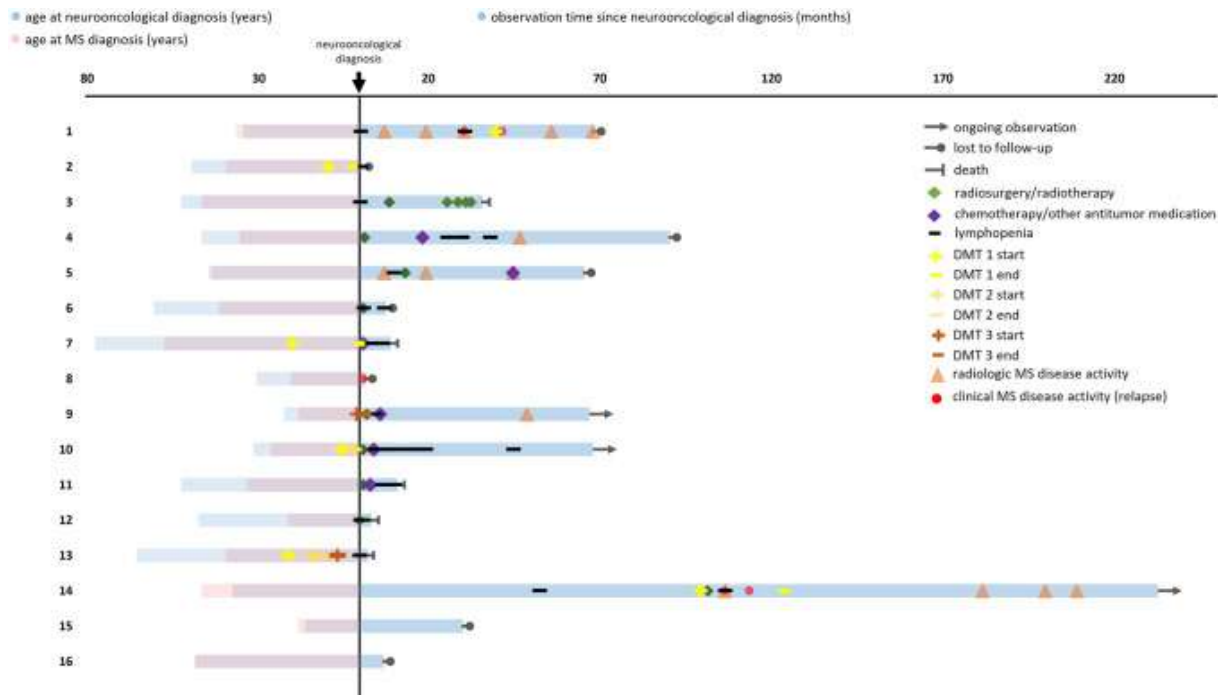


Figure 12 Évolution concomitante de la SEP et du cancer chez 16 patients diagnostiqués de tumeurs du SNC (source : Yalachkov et al., Neurological Sciences 2022)

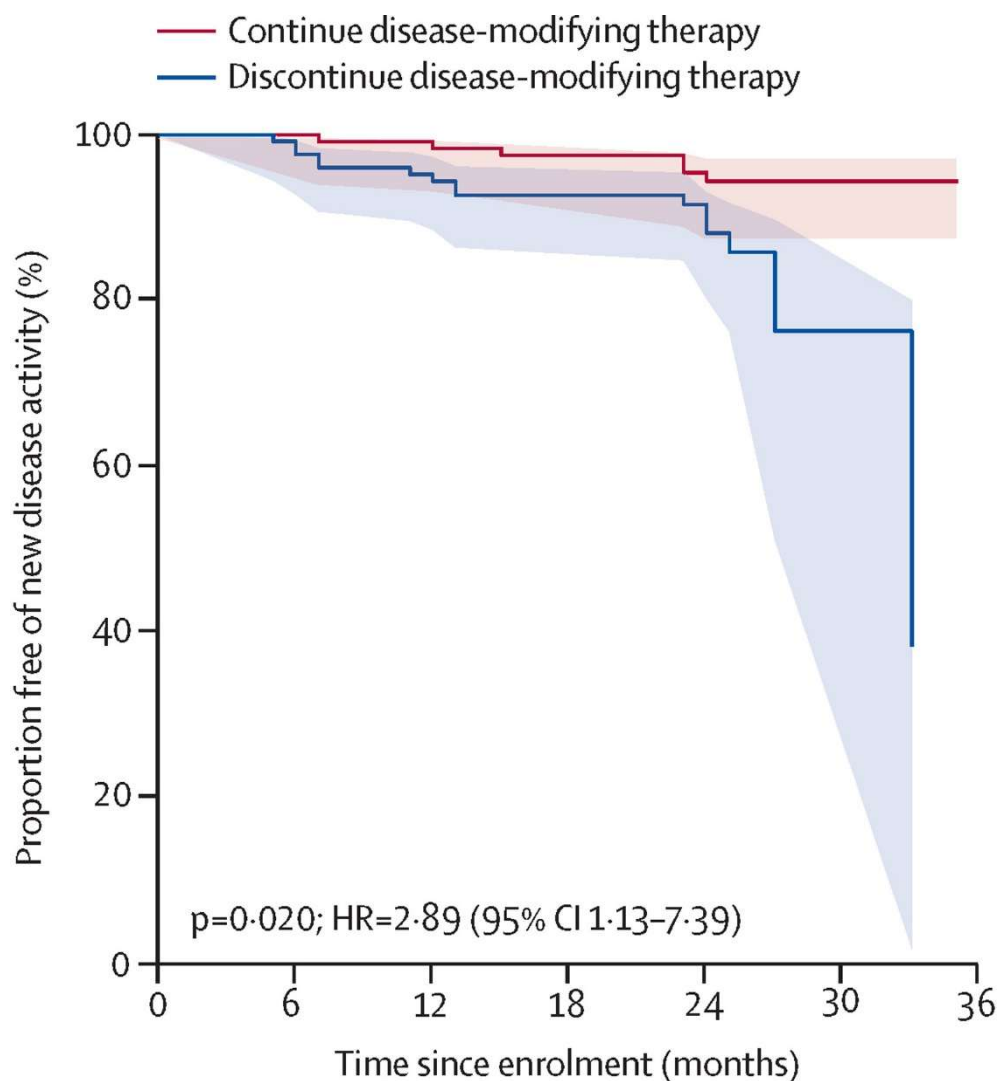
De nombreuses molécules initialement développées en oncologie ont obtenu une indication dans la SEP^{186–195}. Si des molécules de chimiothérapies sont lymphopéniantes, la question de leur effet protecteur sur le risque de poussée se pose. Dans le cas où des molécules de chimiothérapies protégeraient contre le risque de poussées, une désescalade thérapeutique dans la SEP est envisageable.

1.3.2. Le patient stable sous HET

Chez les patients de plus de 50 ans atteints de SEP stables sous HET, la gestion thérapeutique doit être personnalisée en tenant compte de la diminution de l'activité inflammatoire liée à l'âge, du risque accru d'effets indésirables et de la diminution du rapport bénéfice-risque des HET dans cette tranche d'âge.

Le bénéfice des HET avec l'âge: leur efficacité diminue après 50-55 ans, alors que le risque d'effets indésirables (infections, cancers, comorbidités) augmente¹⁹⁶⁻²⁰⁰. En tenant compte de cette tendance, plusieurs options thérapeutiques s'offrent au clinicien :

- La désescalade thérapeutique. Passer d'un HET à un MET (interférons, acétate de glatiramère, diméthylfumarate) est une stratégie de plus en plus recommandée chez les patients stables, afin de réduire les risques tout en maintenant un contrôle minimal de la maladie¹⁹⁶⁻¹⁹⁹.
- L'arrêt du traitement. Chez les patients stables depuis plusieurs années sans poussée clinique ni activité IRM, la question de l'arrêt du traitement avec une surveillance rapprochée se pose. Les études sur l'arrêt des MET ont donné des résultats rassurants²⁰¹⁻²¹¹. Cependant, des études sur l'arrêt des HET agissant sur la migration des lymphocytes (natalizumab, fingolimod) ont montré un risque de rebond²¹²⁻²¹⁹. Au contraire, d'autres études ont montré que l'arrêt des HET agissant sur la prolifération des lymphocytes semblait plus sûr du fait de leur mécanisme d'action mais demande confirmation, d'autant que leur utilisation est récente^{198,199,220-223}.
- La thérapie de sortie (exit therapy). L'utilisation de la cladribine ou des anti-CD20 comme « exit therapy »²²⁴⁻²²⁶ peut être proposée pour réduire les risques liés à l'immunosuppression chronique tout en minimisant le risque de réactivation de la maladie^{220,224}.



**Number at risk
(number censored)**

Continue	128 (0)	125 (3)	118 (6)	115 (1)	89 (24)	6 (82)	0 (6)
Discontinue	131 (0)	125 (5)	114 (6)	109 (2)	79 (29)	3 (71)	0 (2)

Figure 13 Comparaison du délai jusqu'à première activité de la maladie entre groupes arrêtant et continuant le traitement le traitement dans l'essai DISCOMS (source : Corboy et al., Lancet 2023)

Un ECR récent intitulé « Discontinuation of Disease Modifying Therapies (DMTs) in Multiple Sclerosis (MS) » (DISCOMS), s'est intéressé à l'arrêt du traitement chez les patients âgés de plus de 55 ans atteints d'une forme non active de la maladie²²⁷. L'étude suggère que l'arrêt du traitement pourrait être une option raisonnable, même s'il pouvait être associé à une légère augmentation du risque de nouvelle activité visible à l'IRM. Cependant, l'étude incluait peu de patients sous HET (9 %) et ils étaient relativement âgés (moyenne d'âge : 63 ans) du fait du critère d'inclusion. Elle n'a par ailleurs pas pu démontrer la non-infériorité de l'arrêt du traitement par rapport à sa poursuite (cf figure 13) : la différence de taux de survenue de DAE était de 7.5% (IC 0.6-15.0)²²⁸. Une nouvelle étude s'intéressant au cas de l'arrêt des HET chez des patients un peu plus jeunes était nécessaire.

1.3.3. Le patient à début tardif de SEP (LOMS)

La SEP à début tardif, dite « SEP d'apparition tardive » (LOMS), c'est-à-dire après 50 ans, présente des caractéristiques particulières. Le ratio F :H a tendance à s'égaliser et la moitié des patients entre dans la maladie en phase progressive. La symptomatologie se manifeste prioritairement par une atteinte motrice (entre 100% et 35% des cas) suivi de l'atteinte sensitive (95-5%), du tronc cérébral (25-12%) puis de l'atteinte visuelle (23-5%) et d'une atteinte de la moelle épinière (65%). De façon générale, un score EDSS de 6 ou plus a été observé chez environ 20% des patients débutant après 50 ans et 30% des patients débutant après 60 ans²²⁹.

Le diagnostic est couramment retardé en raison de la confusion avec d'autres pathologies liées à l'âge (accident vasculaire cérébral (AVC), myélopathies, neuropathies), d'où l'importance d'une IRM cérébrale et médullaire et d'une analyse du LCR pour rechercher des bandes oligoclonales^{230,231}. En plus, les patients présentent souvent des comorbidités cardiovasculaires ou métaboliques, ce qui complique la prise en charge^{232,233}.

Les DMT retardent la survenue des poussées et l'activité IRM, mais leur impact sur la progression du handicap est limité chez les patients LOMS²³⁴⁻²³⁶. Les bénéfices sont surtout observés sur la réduction des rechutes mais il n'y a pas eu d'effet démontré sur la progression indépendante des poussées (PIRA)^{234,235}. Si les MET sont les plus utilisés, les traitements de haute efficacité peuvent être envisagés en cas d'activité inflammatoire, en tenant compte du risque accru d'effets indésirables^{230,236,237}. Chez cette population, la prise en charge doit être individualisée, en évaluant le rapport bénéfice/risque, la présence de comorbidités et l'espérance de vie et en privilégiant une approche multidisciplinaire^{238,239}.

Une équipe anglaise a présenté à l'ECTRIMS 2023 les résultats préliminaires d'une étude qui a comparé au sein d'une cohorte ambispective de 1986 patients atteints de SEP rémittente ayant pris au moins un traitement de fond, ceux ayant débuté leur SEP avant 50 ans ou adult-onset multiple sclerosis (AOMS) et les LOMS²⁴⁰. Au moment de l'instauration d'un traitement de fond (MET dans 65% des cas et HET dans 35%), les patients LOMS avaient une durée plus longue de la maladie que les patients diagnostiqués avant 50 ans (adult-onset multiple sclerosis AOMS) (14.2 vs 7.4 ans), moins de poussée dans l'année précédant l'inclusion (en moyenne, 0.8 vs 1.0), moins de nouvelles lésions T2/gadolinium à l'IRM (0.5 vs 1.2) et un EDSS médian plus élevé (3.5 [0-7.5] vs 2.0 [0-8.0]). Après 2 ans de suivi, aucune différence sur les critères cliniques n'était observée entre les 2 groupes, suggérant que même chez les patients ayant débuté la maladie et le traitement après 50 ans, un certain bénéfice des traitements de fond peut être escompté. Une autre étude issue de la cohorte MSBASE a comparé les patients débutant un traitement par ocrélizumab (n=248) vs interféron/acétate de glatiramère (n=327) après 60 ans. Parmi ces patients seulement 1/3 avaient débuté leur maladie après 60 ans. De façon générale après 4 ans de suivi, le taux de poussée dans le groupe ocrélizumab était significativement inférieur à celui du groupe interféron/acétate de glatiramère (inverse probability of treatment weighting (IPTW)-TAP (95% CI) 0.01 (0.00. 0.03) pour ocrélizumab vs 0.08 (0.06, 0.10) pour interféron/acétate de glatiramère ; p-value<0.0001), ainsi que le délai à la première poussée (HR 0.11, p<0.01 - séparation à 5 mois)²⁴¹. Le TAP était cependant faible dans les 2 groupes et aucune différence n'a été montrée sur le plan du handicap. L'effet des traitements de haute efficacité

comme l'ocrelizumab est cependant possiblement supérieur chez les patients récemment diagnostiqués vs ceux ayant une durée d'évolution de la maladie plus longue. En effet, le taux annualisé de poussées (TAP) baisse à la fois avec l'âge des patients, mais également avec la durée d'évolution de la maladie.

Aucune étude rétrospective ne s'est spécifiquement intéressée à l'effet des stratégies thérapeutiques d'escalade versus induction chez les patients SEP âgés de plus de 50 ans à ce jour. La prise en charge des patients après 50 ans reste à déterminer et oscille entre la volonté de traiter fort d'emblée comme chez les plus jeunes et éviter les effets indésirables qui sont plus fréquents à cet âge. Les tentatives d'arrêt des traitements haute efficacité dans cette population se soldent la plupart du temps par une reprise évolutive rapide de la maladie^{204,214,215,217,222}.

Compte tenu que les patients âgés de plus de 50 ans sont peu éligibles aux ECR, une étude comparant l'activité inflammatoire de la maladie selon le choix initial d'une stratégie d'induction ou d'escalade est nécessaire. Les facteurs associés à une reprise inflammatoire ainsi que les complications liées aux traitements.

1.4. Méthodologies d'estimation causale

Ce projet repose sur des études rétrospectives sur base de données. Ce type d'étude comporte des biais du fait des caractéristiques initiales des patients pouvant influencer les stratégies thérapeutiques choisies à la baseline ou du fait d'événements survenant au cours du suivi pouvant interférer avec l'estimation de l'effet de la stratégie thérapeutique. L'usage de méthodologies d'estimation causale permet d'éviter des écueils liés à ce qui vient d'être décrit. Nous allons donc nous attacher à décrire dans ce chapitre les principes généraux des différentes méthodologies effectivement utilisées dans les études présentées après l'énonciation des objectifs de la thèse.

1.4.1. Score de propension

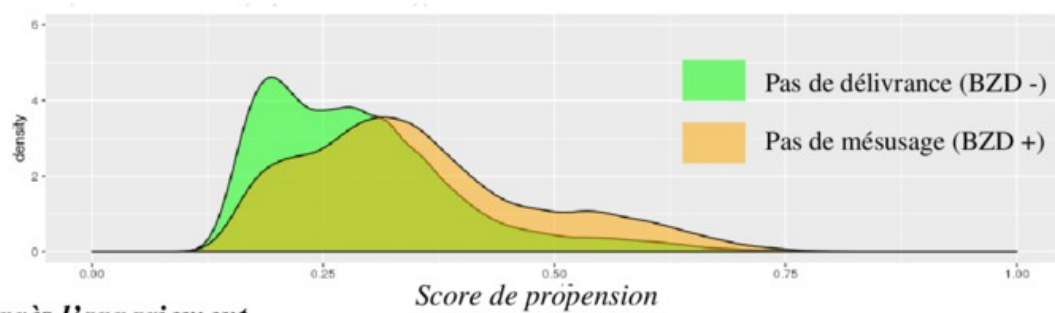
1.4.1.1. Généralités

Le score de propension (PS) est la probabilité qu'un individu reçoive un traitement (ou une exposition) donné en fonction de ses caractéristiques observées. On estime ce score grâce à un modèle statistique (régression logistique, régression de Cox, etc) puis on cherche à rééquilibrer les groupes via ce score de propension²⁴²⁻²⁴⁴.

Le rééquilibrage se fait via :

- Appariement : les patients de chaque groupe ayant un score de propension comparable moyennant un caliper sont appariés via un ratio prédéterminé (1:1, 1:2, ...) ²⁴²⁻²⁴⁵, son principe est illustré dans la figure 14
- Stratification : les patients de l'échantillon sont séparés en sous-groupes par quantiles de score de propension et comparés strate par strate^{242,243}
- Pondération (décrite plus amplement dans la partie 1.4.1.3.) : les patients voient leur poids pondéré par l'inverse de la probabilité de recevoir le traitement afin d'obtenir une « pseudo-population » équilibrée^{246,247}
- Ajustement : le score obtenu dans un premier modèle est utilisé comme covariable dans un second modèle^{243,244}

Avant l'appariement



Après l'appariement

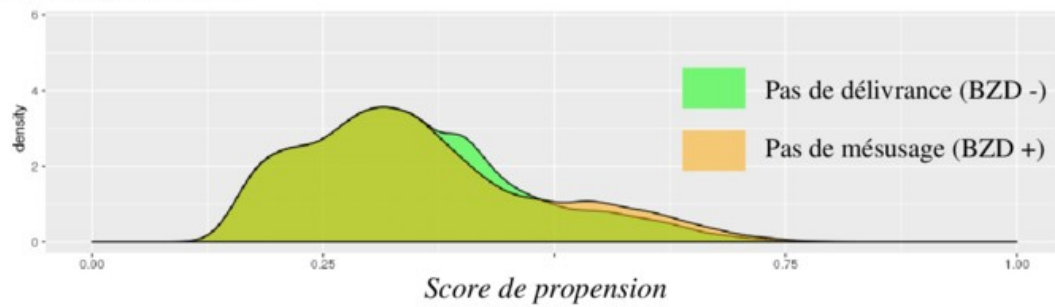


Figure 14 Illustration du principe de l'appariement basé sur score de propension (source : Ziad thèse 2020)

1.4.1.2. Score de propension dynamique

Le score de propension dynamique (ou « time-varying propensity score ») est une extension du score de propension classique, adaptée à l'analyse causale dans les études observationnelles où le traitement ou l'exposition varie dans le temps. Cette méthode permet de mieux contrôler les biais de confusion dans les contextes longitudinaux complexes^{248,249}.

Un score de propension dynamique est un score calculé à chaque point temporel, reflétant la probabilité de recevoir un traitement à ce moment précis, en fonction des covariables observées et de l'historique du patient. En pratique, on l'estime souvent via des modèles de risques proportionnels de Cox, puis l'on s'en sert pour appairer ou pondérer les patients à chaque étape du suivi²⁴⁸⁻²⁵¹.

Applications et avantages :

- Études longitudinales : Le score de propension dynamique est particulièrement utile pour les cohortes où l'exposition ou le traitement change au cours du temps, permettant de mieux équilibrer les groupes à chaque instant^{248,250,252}.
- Comparaison avec autres méthodes : Par rapport à la stratification séquentielle, le score de propension dynamique offre une meilleure complétude d'appariement, tout en maintenant une performance comparable en termes de biais, précision et couverture^{253,254}.

Néanmoins, on fait l'hypothèse d'une absence de facteurs de confusion non mesurés, le score de propension ne corrige que les biais liés aux variables observées, comme la plupart des méthodes causales. Sensibilité au modèle : les résultats peuvent être sensibles à la spécification du modèle utilisé pour estimer le score.

Cette méthode sera intégrée pour l'étude concernant l'arrêt thérapeutique des traitements de haute efficacité chez les patients stables sous HET de plus de 50 ans. Elle permettra de tenir compte de l'aspect dynamique du choix de la stratégie thérapeutique. Elle permettra d'appairer des patients qui poursuivent leur traitement au même moment de leur suivi que des patients qui arrêtent effectivement leur traitement à ce moment avec une probabilité d'arrêt comparable. La survenue de l'outcome entre les deux groupes de patients appariés sera ensuite comparée entre les deux groupes de patients après le temps d'appariement.

1.4.1.3. IPTW

L'IPTW est une méthode statistique utilisée pour estimer l'effet causal d'un traitement à partir de données observationnelles, en corrigeant les biais de confusion liés à des différences de caractéristiques entre groupes traités et non traités. Elle s'appuie sur le score de propension pour équilibrer les groupes comme dans un essai randomisé²⁵⁵⁻²⁵⁷.

La figure 15 illustre le principe général de la pondération par score de propension (dans cette figure, les poids finaux des patients sont non stabilisés pour faciliter la compréhension). On estime, pour chaque individu, la probabilité de recevoir le traitement en fonction de ses caractéristiques de base (score de propension). Ensuite, le poids de chaque individu est pondéré par l'inverse de la probabilité d'avoir reçu le traitement effectivement reçu. Cela crée une « pseudo-population » où les covariables sont équilibrées entre groupes. Enfin, l'analyse pondérée permet d'estimer l'effet moyen du traitement (ATE) sur l'ensemble de la population étudiée^{256,258,259}. Pour limiter l'influence des poids extrêmes et améliorer la convergence des modèles, on utilise des poids stabilisés. Le poids des patients traités est pondéré par $P(T = 1)/(PS)$ et celui des patients non traités par $P(T = 0)/(1 - PS)$ ²⁶⁰.

Le tableau 3 résume les étapes clés de la pondération par score de propension.

Étape	Description
1. Estimation du score	Modélisation de la probabilité de traitement selon les covariables
2. Calcul des poids IPTW	Poids = 1/score de propension (traités) ou 1/(1-score) (non traités)
3. Analyse pondérée	Modèle de régression pondéré pour estimer l'effet du traitement
4. Vérification de l'équilibre	Comparaison des covariables avant/après pondération (standardized mean difference)
5. Gestion des poids extrêmes	Stabilisation ou troncature des poids pour éviter l'instabilité

Tableau 3 Résumé des étapes clés de l'IPTW

Il y a néanmoins quelques limites et précautions dont il faut tenir compte. Les poids extrêmes peuvent entraîner une variance élevée ; il est recommandé de stabiliser ou tronquer les poids. On fait l'hypothèse d'une absence de facteurs de confusion non mesurés, l'IPTW ne corrige que les biais liés aux variables observées, comme la plupart des méthodes causales. Il faut vérification de l'équilibrage : c'est un indispensable pour valider l'application de la méthode^{257,261,262}.

L'IPTW permet d'estimer des effets causaux à partir de données observationnelles en équilibrant les groupes sur les covariables mesurées, mais nécessite une modélisation rigoureuse et une vérification attentive de l'équilibre des groupes.

Cette méthode sera intégrée pour l'étude concernant le choix de la stratégie thérapeutique (induction ou escalade) à adopter pour les SEP RR LOMS après 50 ans dans l'estimateur doublement robuste en plus de la G-computation pour tenir compte de l'effet des caractéristiques initiales des patients sur le choix de la stratégie thérapeutique initiale.

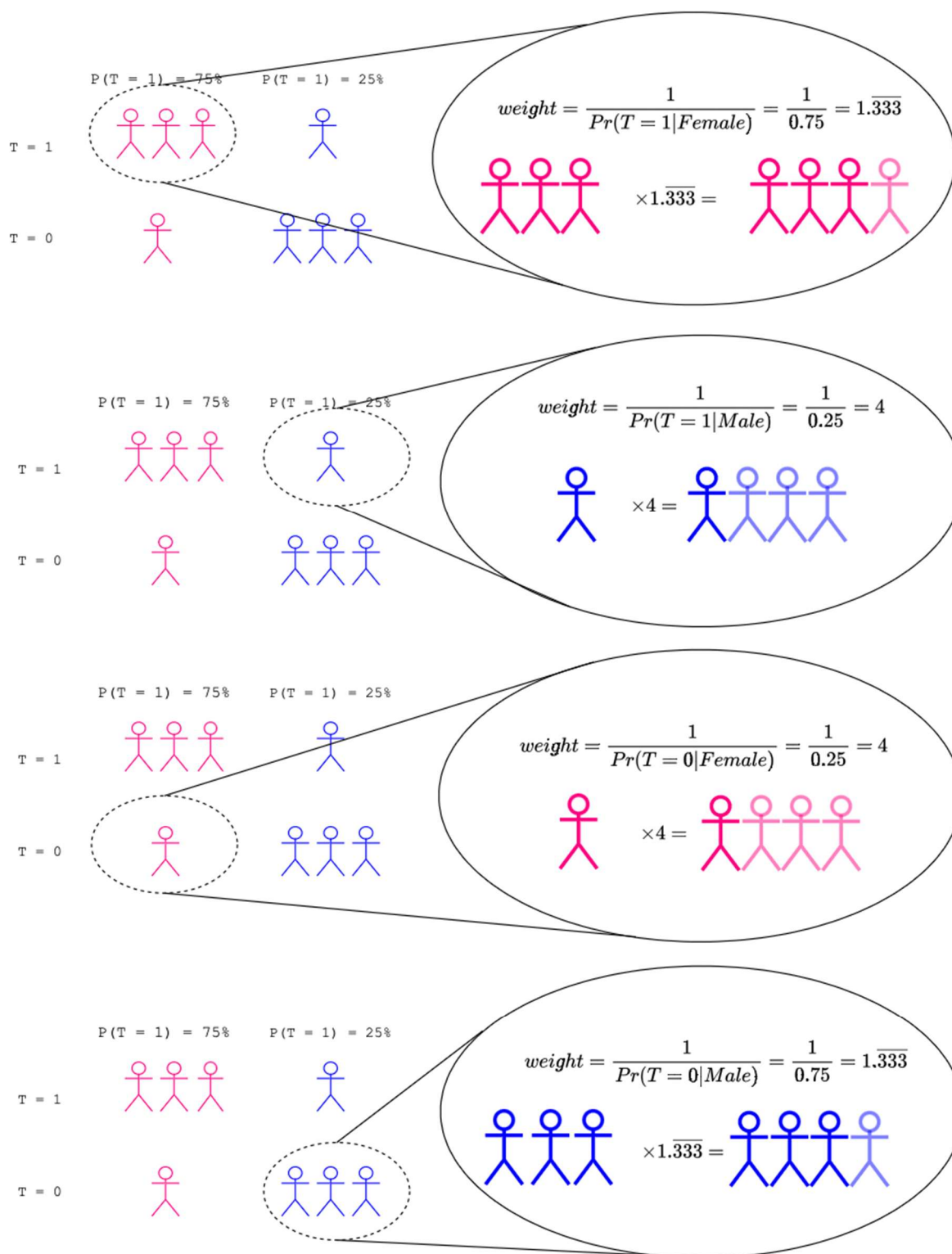


Figure 15 Illustration du principe général de l'IPTW avec obtention de poids non stabilisés (source : Breslow, TDS Archive 2023)

1.4.2. G-computation

La G-computation (ou formule g, pour « general ») est une méthode statistique puissante permettant d'estimer l'effet causal d'un traitement ou d'une exposition à partir de données observationnelles, en particulier lorsque

des facteurs de confusion varient dans le temps. Elle est largement utilisée pour surmonter les limites des méthodes classiques face aux confusions dépendantes du traitement²⁶³⁻²⁶⁵.

Fondements et étapes de la G-computation

On commence par modéliser l’issue (outcome) en fonction du traitement et des covariables (facteurs de confusion), souvent via une régression. Ensuite, on simule des mondes contrefactuels : Pour chaque individu, on prédit l’issue dans deux scénarios : s’il avait reçu le traitement ou non, en fixant les covariables à leurs valeurs observées. Enfin, on calcule l’effet marginal : on fait la moyenne de ces prédictions sur l’ensemble de la population pour obtenir l’effet moyen du traitement (ATE)²⁶⁶⁻²⁶⁸.

La G-computation donne plus précisément trois types d’estimands qui permettent de répondre classiquement à trois questions (ci-après, Y est l’outcome observé et D le traitement/l’exposition d’intérêt) ²⁶⁹:

- L’effet moyen du traitement dans la population entière de l’étude (ATE) :
 - $E[Y_i^1 - Y_i^0]$
 - il répond classiquement à la question : « En moyenne, que se passerait-il si tout le monde était traité vs personne ? »
 - il évalue globalement une exposition ou une stratégie thérapeutique
- L’effet moyen du traitement chez les patients effectivement traités (ATT) :
 - $E[Y_i^1 - Y_i^0 \mid D = 1]$
 - il répond classiquement à la question : « En moyenne, chez ceux qui ont été traités, quel a été l’effet réel du traitement ? »
 - il réduit le biais de non-recouvrement
- L’effet moyen du traitement chez les patients effectivement traités (ATU) :
 - $E[Y_i^1 - Y_i^0 \mid D = 0]$
 - il répond classiquement à la question : « En moyenne, chez ceux qui n’ont pas été traités, quel aurait été l’effet réel du traitement ? »
 - il identifie un effet potentiel chez les non-traités ou non-exposés.

La G-computation s’adapte bien aux traitements et confusions qui varient dans le temps, en simulant l’évolution des covariables et de l’issue sous différents régimes de traitement, elle est donc bien adaptée au contexte des études longitudinales.

Les points forts et limites de la G-computation sont exposés dans le tableau 4.

Avantages	Limites et précautions
Gère les confusions dépendantes du temps	Dépend de la bonne spécification du modèle
Permet des analyses de médiation	Peut-être complexe avec de nombreuses covariables

S'applique à des scénarios dynamiques	Hypothèse d'absence de confusion non mesurée requise
---------------------------------------	--

Tableau 4: Résumé des avantages et limites de la g-computation

La G-computation est une méthode flexible et robuste pour estimer des effets causaux, notamment en présence de confusions complexes et de traitements variables dans le temps, mais elle exige une modélisation rigoureuse et une attention particulière aux hypothèses sous-jacentes^{270–273}.

Cette méthode sera utilisée pour l'étude concernant le risque de poussées chez les patients avec diagnostic de cancer consécutif à sclérose en plaques. La présence d'un traitement pour la SEP, la sévérité de la SEP à la baseline, l'âge du patient et la présence de la tumeur (via l'immunotolérance induite) sont des covariables susceptibles de gêner l'estimation de l'effet de l'exposition aux chimiothérapies. L'estimation par prédiction contrefactuelle, en comparant le cas où les patients effectivement traités ont été en permanence exposés aux chimiothérapies et le cas où ils ont été en permanence non-exposés, afin d'identifier l'effet réel de l'exposition, est bien adaptée pour ce type de problématique clinique.

Elle sera aussi intégrée pour l'étude concernant le choix de la stratégie thérapeutique (induction ou escalade) à adopter pour les SEP RR LOMS après 50 ans dans l'estimateur doublement robuste avec l'IPTW pour tenir compte de l'effet des covariables dépendantes du temps et des caractéristiques initiales sur l'outcome.

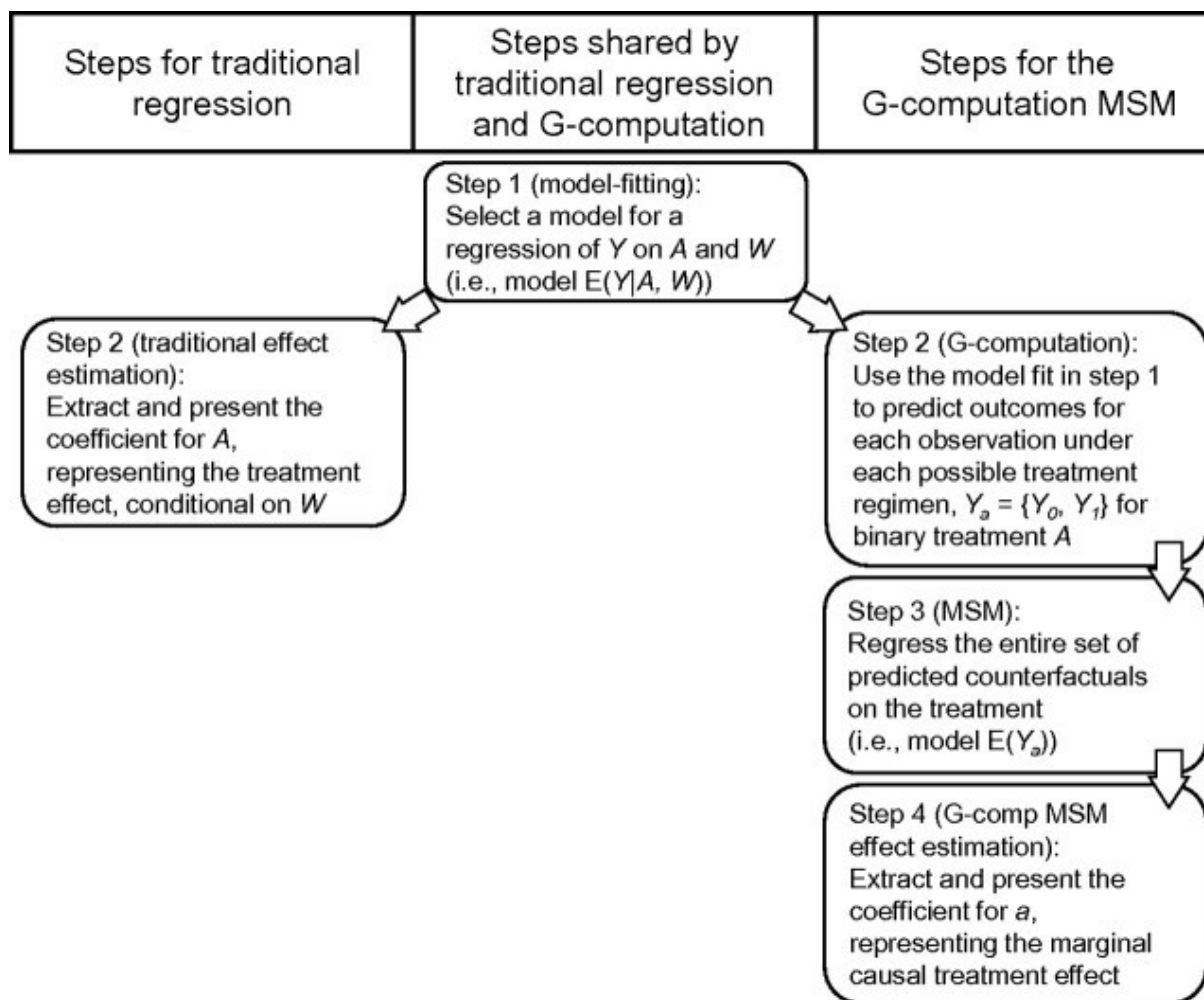


Figure 16 Illustration du principe général de la G-computation par comparaison avec un modèle de régression classique (source : Snowden et al., American Journal of Epidemiology 2011)

1.4.3. Estimateur doublement robuste (EDR)

Le principe de l'EDR est de garantir la cohérence même en cas de spécification incorrecte d'un modèle

L'EDR est une méthode statistique utilisée principalement en inférence causale et en gestion des données manquantes. Son principe clé est d'assurer une estimation cohérente du paramètre d'intérêt si au moins l'un des deux modèles auxiliaires (modèle de régression de l'issue ou modèle de score de propension) est correctement spécifié, sans exiger que les deux le soient simultanément²⁷⁴⁻²⁷⁶.

L'EDR combine deux approches : la régression sur l'outcome ou G-computation (modélisation de la variable dépendante en fonction des covariables et du traitement) et le score de propension (probabilité de recevoir le traitement selon les covariables). Si l'un des deux modèles est correctement spécifié, l'estimateur reste non biaisé et cohérent. Cette propriété est dite « doublement robuste ». Mathématiquement, l'EDR ajoute un terme d'« augmentation » qui corrige le biais potentiel d'un modèle par l'autre. Si l'un des biais est nul (modèle correct), le biais total est annulé²⁷⁷⁻²⁷⁹.

En résumé, les EDR sont largement utilisés pour estimer des effets causaux moyens, notamment dans les études observationnelles. Leur efficacité dépend de la qualité d'au moins un des deux modèles. Si les deux sont mal spécifiés, l'estimateur peut être biaisé. Des extensions récentes visent à améliorer la robustesse et l'efficacité, même en haute dimension ou avec des modèles flexibles²⁸⁰⁻²⁸³.

Cette méthode sera utilisée pour l'étude concernant le choix de la stratégie thérapeutique (induction ou escalade) à adopter pour les SEP RR LOMS après 50 ans. Les caractéristiques initiales du patient (sévérité de la pathologie, âge...) sont susceptibles d'influencer la stratégie thérapeutique initiale choisie par le clinicien. Les différents événements liés à la pathologie, aux effets indésirables ou aux switchs sont susceptibles de biaiser l'estimation de l'effet causal sur le suivi post-baseline. L'EDR, combinant une modélisation du traitement $P(\text{traitement}|\text{covariables})$ et une modélisation de l'événement $P(\text{événement}|\text{traitement}, \text{covariables})$, est bien adapté pour ce type de problématique clinique.

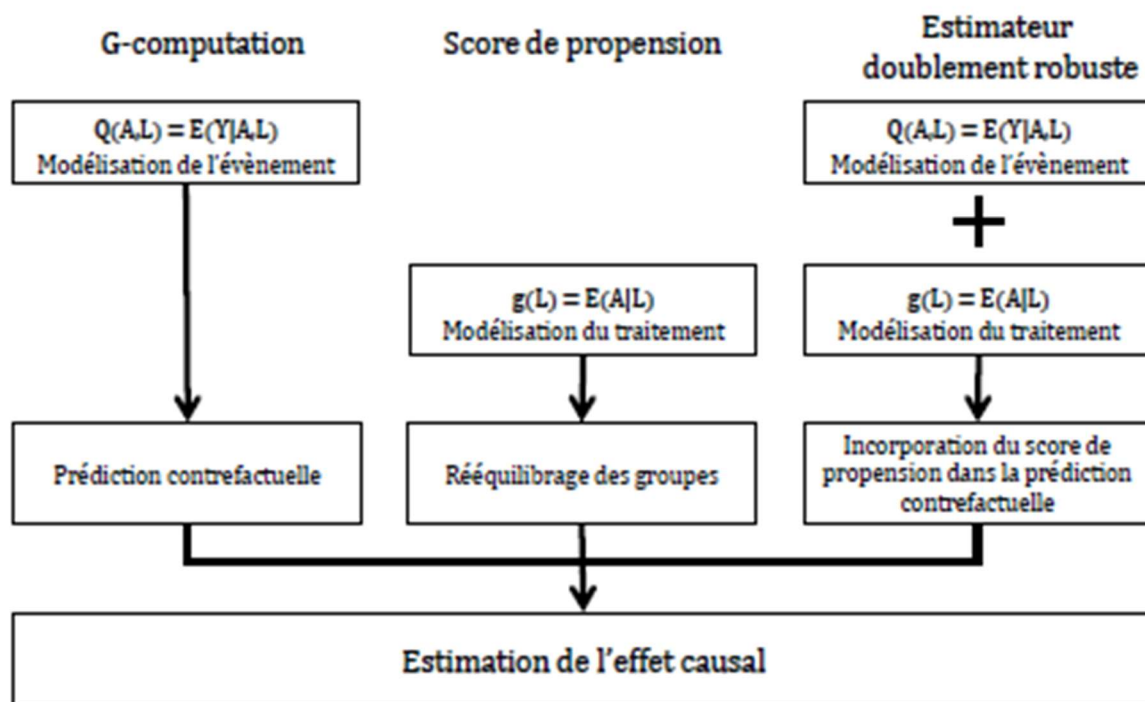


Figure 17 Schéma récapitulatif des principales méthodes d'estimation causale (adapté de Schuler et Rose, American Journal of Epidemiology 2017)

2. Objectifs de la thèse

Cette thèse évalue les stratégies thérapeutiques chez les patients atteints de SEP âgés de plus de 50 ans dans différents contextes thérapeutiques concernant particulièrement cette population en faisant appel à des méthodes d'estimation causale.

Le vieillissement des patients SEP pose plusieurs questions cliniques essentielles. D'une part, les patients âgés connaissent une diminution de l'activité inflammatoire de leur maladie avec moins de nouvelles lésions à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et moins de poussées. D'autre part, ils sont plus enclins à développer des infections opportunistes sur le court terme et des cancers sur le long terme. Un vrai dilemme clinique se pose quant aux rapports bénéfice-risque des différentes stratégies thérapeutiques envisagées. Par ailleurs, les patients âgés sont très souvent exclus des essais cliniques industriels du fait des comorbidités et leurs traitements associés liés à l'âge.

L'existence de questions cliniques importantes pour une population peu incluse dans les ECR et de prévalence croissante parmi les patients SEP demande de mener des études rétrospectives sur base de données, sachant les biais liés à ce type d'études. Il est donc nécessaire de faire appel à différents types de méthodes statistiques avancées faisant partie des méthodes d'estimation causale et de tester la robustesse des résultats obtenus via ces méthodes par des analyses de sensibilité.

Le projet se décline en trois volets.

La première partie du projet de recherche consiste à évaluer l'impact des traitements du cancer sur le devenir de la SEP. La population SEP âgée est actuellement plus susceptible que par le passé de développer des cancers du fait de l'exposition antérieure à des IS. Le risque de poussées peut augmenter comme diminuer selon le mécanisme d'action des thérapies anticancéreuses. C'est une question clinique d'importance croissante et cruciale à laquelle il faut apporter des réponses. Une G-computation sera implémentée pour tenir compte des biais de confusion survenant sur le suivi de ces patients. Le vieillissement, la présence de traitements indiqués contre la SEP (dans les lignes de chimiothérapie ou non), le potentiel effet immunomodulateur du cancer et la sévérité de la SEP peuvent biaiser l'estimation de l'effet des chimiothérapies sur le risque de poussées de ces patients. Nous avons choisi cette méthode d'estimation causale pour sa puissance à identifier l'effet d'une intervention sur un outcome concomitamment à plusieurs autres expositions.

La deuxième partie du projet concerne l'arrêt thérapeutique. L'exposition prolongée des patients SEP à un IS est associé à un risque majeur d'effet indésirable. Le clinicien peut envisager un arrêt ou une désescalade thérapeutique chez les patients stables. On recherche une meilleure connaissance du rapport bénéfice-risque des IS après 50 ans via l'évaluation du risque de poussée après arrêt thérapeutique. Un appariement sur la base d'un score de propension dynamique sera implémenté pour tenir compte des biais liés au choix de cesser ou poursuivre le traitement. S'il y a bien une date définie comme début de suivi post-arrêt pour les patients qui cessent leur

traitement, il n'y a aucun critère temporel explicite pour commencer le suivi des patients qui poursuivent leur traitement pour les comparer aux premiers. Nous avons choisi cette méthode d'estimation causale pour appairer le plus possible de patients qui arrêtent leur traitement à des patients qui poursuivent leur traitement à un moment du suivi de ces-derniers où ils ont une probabilité d'arrêter leur traitement comparable avec celle des patients qui arrêtent effectivement leur traitement à ce moment de leur suivi.

La troisième partie concerne la stratégie à mettre en œuvre en cas de diagnostic après 50 ans. La SEP tend à être moins active en cas de début tardif et est plus souvent de forme progressive d'emblée. La question de privilégier une stratégie d'escalade ou d'induction se pose chez un patient diagnostiqué tardivement. Un estimateur doublement robuste sera implémenté pour tenir compte des biais liés au choix initial de la stratégie thérapeutique et des événements survenant au cours du suivi ultérieur à ce choix. Des critères liés à la sévérité initiale de la pathologie sont susceptibles d'influencer le choix du clinicien, d'où l'intérêt d'une méthode corrigeant le biais lié à l'attribution du traitement. Des événements survenant plus tard dans le suivi tout comme des caractéristiques initiales sont susceptibles de jouer sur l'évolution des caractères physiopathologiques sous-jacents de la pathologie et donc sur l'outcome observé. Les switchs de molécules (entre MET et HET), les passages en forme progressive et la survenue d'effets indésirables peuvent biaiser l'estimation de l'effet du choix initial de la stratégie thérapeutique au début de la pathologie sur le moyen et long terme. Nous avons choisi cette méthode d'estimation causale pour tenir compte des différents types de biais pouvant interférer avec l'estimation de l'effet du choix de la stratégie thérapeutique chez les patients à début tardif et obtenir une estimation robuste : elle donne des estimations correctes si au moins un des deux modèles est correctement spécifié.

3. Résultats

3.1. Adaptation des traitements SEP chez le patient cancéreux traité par chimiothérapie

Life expectancy for patients with multiple sclerosis (MS) has significantly improved compared to 30 years ago, largely due to advances in disease-modifying therapies (DMTs).¹ As a result, the MS population is aging, and individuals over the age of 50 now represent nearly half of the patients recorded in national databases.²

This demographic shift brings new challenges. Aging leads to immunosenescence, a gradual decline in immune function, which alters the benefit-risk balance of MS therapies. With age, MS becomes less inflammatory, relapse frequency decreases, and the disease often transitions to a progressive form with gradual accumulation of disability.^{3,4} At the same time, immunosenescence impairs the immune system's ability to detect and eliminate abnormal cells, contributing to a rising incidence of cancer in this population, an effect potentially exacerbated by long-term use of immunosuppressive treatments.⁵

The coexistence of MS and cancer poses a complex therapeutic challenge. Cancer is known to induce a profoundly immunosuppressive and immunomodulatory environment, both locally and systemically, which may theoretically influence immune regulation and the course of MS.⁶ Discontinuation of MS DMT following a cancer diagnosis may reduce the risk of tumor progression but can increase the likelihood of MS reactivation and irreversible disability. Conversely, continuation of MS DMT may mitigate MS disease activity but could potentially compromise antitumor immunity and facilitate cancer progression.

There is a striking lack of data on how cancer by itself and cancer therapies, particularly chemotherapy, affect the course of MS. Cancer creates by itself an immunomodulatory environment and some chemotherapies induce lymphopenia and might theoretically suppress MS activity.⁷ Furthermore, several cancer drugs have already been repurposed for MS treatment, such as cyclophosphamide, cladribine, and alemtuzumab. These overlapping mechanisms raise an important question: do MS patients exposed to cancer or cancer chemotherapy experience fewer MS-related events (relapses, MRI activity, or disability progression) compared to non-exposed patients? Our study was designed to explore this question and address a critical gap in the literature regarding the management of MS in patients undergoing cancer and their treatment.

Methodology

Study Design

This is a retrospective, monocentric observational study based on two types of data sources. The first comprises clinical, biological, and radiological data related to MS, as well as comorbidities and their dates of diagnosis,

extracted in June 2023 from the local EDMUS database. The second source concerns data on cancer management, obtained through either the medical record system of our hospital, medical records from referring institutions, or direct patient contact via phone when consent and contact information were available in the local EDMUS database. All patients provided written informed consent for the use of their medical data for research purposes. Data confidentiality and security protocols complied with the guidelines of the French Data Protection Authority (CNIL).

Patients

Eligible patients were individuals diagnosed with MS who subsequently developed a first cancer and for whom complete data on cancer management were available. A total of 100 patients met these criteria and were categorized into four groups based on their exposure to chemotherapy and MS-DMT:

- CHEMO-NODMT group (n = 28): Patients who received at least one line of chemotherapy, and whose chemotherapy did not include any agent approved or used in MS.
- CHEMO-DMT group (n = 8): Patients who received chemotherapy lines with at least one MS DMT
- NOCHEMO-DMT group (n = 45): Patients who did not receive chemotherapy but continued MS DMT after cancer diagnosis.
- NOCHEMO-NODMT group (n = 19): Patients who received neither chemotherapy nor MS DMT after cancer diagnosis.

Exposures

Patient follow-up began at MS diagnosis and ended at the last recorded contact or death. Baseline was defined as first chemotherapy onset for both CHEMO groups (i.e. CHEMO-NODMT and CHEMO-DMT) and cancer diagnosis for both NOCHEMO groups (i.e. NOCHEMO-DMT and NOCHEMO-NODMT). Follow-up was segmented into treatment exposure intervals, considering both cancer therapies and MS therapies, and overlapped baseline. Patients were considered to have been exposed to a drug if they were actively receiving it or were within a defined pharmacological washout period after discontinuation. For chemotherapies, the washout period was standardized to 6 months. Chemotherapies included alkylating agents, spindle poisons, intercalating agents, antimetabolite agents, and cytostatic agents.

Statistical Analysis

Descriptive statistics were computed for each of the four patient groups, covering demographic and clinical variables (age, sex, MS phenotype, age at MS and cancer diagnoses, time between diagnoses), duration of post-cancer follow-up and survival, MS activity (annualized relapse rate [ARR]) in the 2 years before and after cancer diagnosis and across the entire follow-up, and timing of MS treatment relative to cancer diagnosis and chemotherapy initiation. Baseline was defined as first chemotherapy onset among chemotherapy-exposed groups and as cancer diagnosis among non-exposed groups. The main objective was to estimate the causal effect of chemotherapy exposure. Causal effect can be defined as a contrast of any functional of the distributions of

counterfactual outcomes under different exposure values. A G-computation, as described by Wang et al.,⁹ was implemented to assess the effect of exposure to chemotherapy (A), considering confounding factors (L) such as the presence of treatment indicated for MS, patient age, the presence of cancer, and ARR at baseline. The same G-computation was used to estimate cancer causal effect, setting it as exposure of interest. A Poisson regression was adjusted for the variables mentioned above. The exposure values of interest were then set successively at A = 1 and then A = 0 in two new data sets, while the initial values of the L cofactors were retained. We then used the model to predict the outcome values for each patient in the two scenarios. Finally, we calculated the average treatment effect on the treated patients (ATT) based on these predictions. Secondary objectives were to evaluate potential cancer-induced immunotolerance by using cancer presence as exposure of interest A in place of chemotherapy exposure, comparing ARR between before and after cancer diagnosis and before and after baseline and sensitivity analyses, to assess the robustness of the G-computation results. Analyses and graphics were performed using R version 4.4.2 (The R Foundation) and the riskCommunicator, survival, survey, survminer and ggplot2 packages.

Results

Study Population and Baseline Characteristics

Among 218 patients with both MS and a cancer diagnosis identified in the local EDMUS database, 100 were included in the final analysis. Reasons for exclusion included non-invasive cancer (n = 10), absence of confirmed cancer diagnosis (n = 9), insufficient clinico-biological or pharmacological data (n = 98), or a cancer diagnosis preceding MS diagnosis (n = 1). The 100 included patients were stratified into four exposure groups: CHEMO-NODMT (n = 28), CHEMO-DMT (n = 8), NOCHEMO-DMT (n = 45), and NOCHEMO-NODMT (n = 19) (**Figure 1**). Median time between cancer diagnosis and first chemotherapy onset was 94.0 days (IQR: 51.0 - 329.2) in CHEMO-DMT group and 134.0 days (IQR: 30.8 - 316.5) in CHEMO-NODMT group (**Table**).

The majority of patients were women (79%). Mean age at cancer diagnosis was higher in the NOCHEMO-NODMT (58.4 years) and CHEMO-DMT (56.3 years) groups compared to CHEMO-NODMT and NOCHEMO-DMT (both 51.0 years). Progressive MS phenotypes were more prevalent among patients not exposed to chemotherapy or MS treatment (47.4% in NOCHEMO-NODMT) than in those who continued MS therapy (20% in NOCHEMO-DMT). Patients in the NOCHEMO-NODMT group had a longer mean duration of MS prior to cancer diagnosis (19.1 years vs. 13.0–15.6 years in other groups). Mortality was higher in the CHEMO-NODMT (32.1%) and NOCHEMO-NODMT (21.1%) groups than in the NOCHEMO-DMT (4.4%) and CHEMO-DMT (12.5%) groups (**Table**).

Cancer Characteristics

Solid tumors were the predominant cancer type (85%), with hematologic malignancies more frequently observed in patients exposed to chemotherapy, particularly in the CHEMO-DMT group (62.5%). Advanced-stage cancers (stage III or IV) were more common in the CHEMO-NODMT group (46.4%) than in NOCHEMO-DMT (6.6%)

or NOCHEMO-NODMT (15.8%) (**Supplementary data 1**). Breast cancer was the most frequent cancer overall (37%), followed by prostate, thyroid, and various hematologic cancers (**Supplementary data 2**).

Chemotherapy Exposure

Among the 36 patients who received chemotherapy (CHEMO-DMT or CHEMO-NODMT), the most frequently used classes were alkylating agents (83.3%), intercalating agents (63.9%), spindle poisons (50.0%), antimetabolite agents (36.1%), and cytostatic agents (27.8%) (**Supplementary data 3**). Chemotherapy exposure was highly heterogeneous in terms of drug classes, treatment lines, and duration.

Impact on MS Relapse Risk

Descriptive swimplot data (**Figure 2**) and quantitative analyses showed that MS activity, as assessed by ARR, declined markedly after cancer diagnosis in all groups except for NOCHEMO-DMT, in which ARR remained relatively stable.

G-computation results showed a reduced ARR during chemotherapy exposure among treated patients with a 55.4% reduction of ARR estimated ATT (IC95% 0.092-0.919; $P = 0.028$). When cancer was set as exposure of interest, the same G-computation procedure showed a 54.7% reduction of ARR (IC95% 0.259- 0.664; $P < 0.001$) among CHEMO groups and a 4.8% reduction of ARR (IC95% 0.550 - 1.550; $P = 0.95$) among NOCHEMO groups.

Using a mixed Poisson model with random intercept, a significant difference in ARR was observed between the period before cancer diagnosis and the interval between cancer diagnosis and first chemotherapy (ARR = 0.303; 95% CI, 0.197–0.464; $P = 0.041$). In addition, descriptive graphic comparison of NEDA (no evidence of disease activity) between different periods showed reduced evidence of disease activity after cancer diagnosis and chemotherapy for both CHEMO-DMT and CHEMO-NODMT (**Figure 3**).

Baseline was defined as cancer diagnosis for NOCHEMO groups and as first chemotherapy onset for CHEMO groups. ARR pre-post comparison between 2 years before cancer diagnosis and 2 years after cancer diagnosis by linear-mixed model showed ARR was markedly reduced for NOCHEMO-NODMT (ARR = 0.196 [0.093-0.411] vs 0.000 [0.000-Inf] ; $P = 0.009$), CHEMO-DMT (ARR = 0.188 [0.060-0.581] vs 0.063 [0.009-0.443] ; $P = 0.005$) and CHEMO-NODMT (ARR = 0.337 [0.212-0.534] vs 0.122 [0.055-0.273] ; $P < 0.001$) groups but not for NOCHEMO-DMT (ARR = 0.320 [0.221-0.464] vs 0.261 [0.174-0.393] ; $P < 0.172$) group (**Figure 4A**). Same ARR comparison method between 2 years before baseline and 2 years after baseline showed significant ARR reduction for both CHEMO-DMT (ARR = 0.188 [0.060-0.581] vs 0.069 [0.010-0.492] ; $P = 0.011$) and CHEMO-NODMT (ARR = 0.250 [0.148-0.423] vs 0.143 [0.064-0.319] ; $P < 0.001$) groups (**Figure 4B**).

Discussion

In this retrospective study of patients with MS and subsequent cancer, we observed a reduced incidence of relapses during chemotherapy exposures using a G-computation procedure. This is particularly interesting given the presence of numerous concomitant confounding factors. Furthermore, the G-computation procedure suggests that the presence of cancer is associated with a reduced risk of relapse.

We observed a significantly lower ARR among patients exposed to chemotherapy compared with those who were not. This association may reflect the immunosuppressive effects of certain cytotoxic agents on MS disease activity, although causal inference cannot be established. This observation is of particular interest given that several agents originally developed for oncological indications, such as anti-CD20, cladribine, cyclophosphamide, methotrexate, mitoxantrone, and alemtuzumab, have subsequently been repurposed and approved as DMTs for MS.¹⁰ Conventional cytotoxic chemotherapy comprises DNA-intercalating agents and topoisomerase inhibitors, spindle poisons that disrupt microtubules, antimetabolite agents that interfere with nucleic acid synthesis, and other cytostatic compounds that broadly inhibit cell division. The cytotoxic drugs in these classes target rapidly dividing cells, resulting in damage to both malignant cells and normal proliferating cells including hematopoietic progenitors with lymphopenia as common side effects. The resulting impairment of adaptive immune responses could theoretically attenuate pathogenic autoreactive lymphocyte activity in MS and contribute to a reduced relapse risk, although the precise immunological mechanisms linking lymphocyte depletion to clinical disease modification remain to be fully elucidated.¹¹

The decline in ARR observed after cancer diagnosis in chemotherapy-exposed groups was consistent across time intervals (until first chemotherapy and within 2 years). Cancer progression is associated with the induction of immune tolerance through immunoediting, suppression of antigen presentation, and remodeling of an immunosuppressive tumor microenvironment. Tumors recruit regulatory immune cells and exploit immune checkpoint pathways, leading to functional inhibition of effector T cells. These mechanisms, which normally maintain peripheral immune tolerance, are co-opted by cancer to evade immune surveillance. Cancer-associated immunotolerance may also have systemic effects, with implications for immune-mediated neurological diseases.⁶ In contrast, no significant effect of cancer on ARR was detected in patients who did not receive chemotherapy. One possible explanation is that patients receiving chemotherapy tended to have more advanced cancers, potentially leading to a stronger tumor-induced immunomodulatory effect, consistent with the hypothesis that relapse risk may be influenced by cancer stage. Meanwhile, ARR remained stable in the NOCHEMO-DMT group, which continued DMT for MS without chemotherapy exposure, suggesting that the reductions observed in the chemotherapy-exposed groups were unlikely to be solely due to natural disease progression or aging. The findings in the NOCHEMO-NODMT group may reflect immunosenescence, as these patients were relatively older in our sample. Nonetheless, the magnitude of ARR reduction following chemotherapy exposure remains clinically relevant. Our results align with prior observational studies, including that of 2022 German cohort which suggested chemotherapy may confer protection against MS activity, although that study focused on CNS malignancies.⁸ In our cohort, the effect was observed across a wide spectrum of cancer types and treatment regimens, underscoring the generalizability of the potential immunosuppressive benefit.

This study has several limitations. First, the heterogeneity in cancer types, chemotherapy regimens, and treatment durations introduces variability that may influence outcomes. Some important variables such as cancer stage or

cancer type could not be included in the analysis due to the number of missing values or major heterogeneity. Second, the modest sample size limits subgroup analyses and generalizability. Third, potential confounding due to selection bias, survival bias, and unmeasured clinical variables must be acknowledged. For example, older patients with progressive MS were more likely to discontinue MS therapy, potentially reducing ARR independent of cancer treatment. Moreover, patients treated with chemotherapy may have reduced life expectancy due to cancer, creating a competing risk with relapse occurrence. The dynamic interaction between immunosenescence, tumor biology, and systemic treatment adds further complexity.

G-computation has made a major contribution to assessing the role of one exposure factor among others. Research teams likely to work on this topic after this article may face the same problems as ours. This statistical method, which is flexible and powerful with small samples, is also used in a Bayesian context,^{12,13} where prior probabilities from literature are used to estimate the final effects of an intervention.

Conclusion

In patients with MS and cancer, exposures to cytotoxic chemotherapy and cancer were associated with a reduced risk of MS relapse. These findings raise important considerations for therapeutic decision-making, particularly in older patients; de-escalation or exit strategies may be appropriate in this context to reduce cancer progression risk. Further research is warranted to clarify the duration of the protective effect and the relative impact of specific chemotherapy classes on MS disease activity. These findings highlight the need for larger, multicenter studies with longitudinal follow-up to confirm and expand on these observations. A next step would be to link national MS registries with administrative health insurance databases to obtain more detailed information on cancer types, staging, and treatments. Such data integration would enable more robust, population-level analyses of the interplay between cancer therapy and MS disease activity.

References

1. Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin DS, Ashton R, Ebers GC. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2013;81:184-192.
2. Manouchehrinia A, Westerlind H, Kingwell E, et al. Age Related Multiple Sclerosis Severity Score: Disability ranked by age. *Mult Scler* 2017;23:1938-1946.
3. Tremlett H, Zhao Y, Joseph J, Devonshire V, Neurologists UC. Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1368-1374.
4. Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, et al. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Ann Neurol* 2015;78:710-721.
5. Liu Z, Liang Q, Ren Y, et al. Immunosenescence: molecular mechanisms and diseases. *Signal Transduct Target Ther* 2023;8:200.

6. Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immunosuppression and autoimmune disease: beyond immunosuppressive networks for tumour immunity. *Immunology* 2006;119:254-264.
7. Collongues N, Durand-Dubief F, Lebrun-Frenay C, et al. Cancer and multiple sclerosis: 2023 recommendations from the French Multiple Sclerosis Society. *Mult Scler* 2024;30:899-924.
8. Yalachkov Y, Dabanli D, Wenger KJ, Forster MT, Steinbach JP, Voss M. Concurrent CNS tumors and multiple sclerosis: retrospective single-center cohort study and lessons for the clinical management. *Neurol Sci* 2022;43:5513-5522.
9. Wang A, Nianogo RA, Arah OA. G-computation of average treatment effects on the treated and the untreated. *BMC Med Res Methodol.* 2017;17:3. doi:10.1186/s12874-016-0282-4
10. Kieseier, B. C. & Jeffery, D. R. Chemotherapeutics in the treatment of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2010;3, 277–291. doi: 10.1177/1756285610379885
11. Régent A, Kluger N, Bérezné A, Lassoued K, Mouthon L. Lymphocytopenia: Aetiology and diagnosis, when to think about idiopathic CD4+ lymphocytopenia? *Rev Med Interne.* 2012 May 30;33(11):628–634. doi: 10.1016/j.revmed.2012.04.014
12. Josefsson M, Daniels MJ. Bayesian Semi-parametric G-computation For Causal Inference in a Cohort Study with Mnar Dropout and Death. *J R Stat Soc Ser C Appl Stat.* 2021;70(2):398-414. doi:10.1111/rssc.12464
13. Keil AP, Buckley JP, Kalkbrenner AE. Bayesian G-Computation for Estimating Impacts of Interventions on Exposure Mixtures: Demonstration With Metals From Coal-Fired Power Plants and Birth Weight. *Am J Epidemiol.* 2021;190(12):2647-2657. doi:10.1093/aje/kwab053

Figure legends

Table. Descriptive statistics of the population of the study. Abbreviations : IQR, interquartile range ; MS, multiple sclerosis ; PP, primarily progressive ; RR, recurrent remitting, SD, standard deviation ; SP, secondarily progressive.

Figure 1. Flowchart of the Study Population.

Figure 2. Descriptive swimplot of patient's exposures timelines with relapse occurrences, chemotherapies expositions and DMT expositions. Abbreviations : DMT, disease-modifying treatments ; MS, multiple sclerosis. Groups : NOCHEMO-DMT, Patients who did not receive chemotherapy but continued MS DMT after cancer diagnosis ; NOCHEMO-NOMDT, Patients who received neither chemotherapy nor MS DMT after cancer diagnosis ; CHEMO-DMT, Patients who received chemotherapy lines with at least one MS DMT ; CHEMO-NOMDT, Patients who received at least one line of chemotherapy, and whose chemotherapy did not include any agent approved or used in MS.

Figure 3. Comparison of status remission among CHEMO groups between following periods: 2 years before cancer diagnosis, 1 year after cancer diagnosis, under 6 months after first chemotherapy and over 6 months after first chemotherapy. Abbreviations : EDA, evidence of disease activity ; NEDA, No evidence of disease activity. Groups : CHEMO-DMT, Patients who received chemotherapy lines with at least one MS DMT ; CHEMO-NOMDT, Patients who received at least one line of chemotherapy, and whose chemotherapy did not include any agent approved or used in MS.

Figure 4. Comparison of ARR between 2 years before baseline and 2 years after baseline among all groups. Abbreviation : ARR, annualized relapse rate. Groups : NOCHEMO-DMT, Patients who did not receive chemotherapy but continued MS DMT after cancer diagnosis ; NOCHEMO-NOMDT, Patients who received neither chemotherapy nor MS DMT after cancer diagnosis ; CHEMO-DMT, Patients who received chemotherapy lines with at least one MS DMT ; CHEMO-NOMDT, Patients who received at least one line of chemotherapy, and whose chemotherapy did not include any agent approved or used in MS.

Supplementary data 1. General characteristics of cancers among CHIMIOSEP patients. Groups : NOCHEMO-DMT, Patients who did not receive chemotherapy but continued MS DMT after cancer diagnosis ; NOCHEMO-NOMDT, Patients who received neither chemotherapy nor MS DMT after cancer diagnosis ; CHEMO-DMT, Patients who received chemotherapy lines with at least one MS DMT ; CHEMO-NOMDT, Patients who received at least one line of chemotherapy, and whose chemotherapy did not include any agent approved or used in MS.

Supplementary data 2. Cancer types diagnosed among MS patients. Groups : NOCHEMO-DMT, Patients who did not receive chemotherapy but continued MS DMT after cancer diagnosis ; NOCHEMO-NOMDT, Patients who received neither chemotherapy nor MS DMT after cancer diagnosis ; CHEMO-DMT, Patients who received chemotherapy lines with at least one MS DMT ; CHEMO-NOMDT, Patients who received at least one line of chemotherapy, and whose chemotherapy did not include any agent approved or used in MS.

Supplementary data 3. General description of chemotherapies to which patients were exposed. Groups : CHEMO-DMT, Patients who received chemotherapy lines with at least one MS DMT ; CHEMO-NOMDT, Patients who received at least one line of chemotherapy, and whose chemotherapy did not include any agent approved or used in MS.

Table. Descriptive statistics of the population of the study.

Characteristics	NOCHEMO- NODMT n = 19	NOCHEMO- DMT n = 45	CHEMO-DMT n = 8	CHEMO-NODMT n = 28	Total n = 100	SMD
Age at cancer diagnosis, y: mean (SD)	58.4 (13.3)	51.0 (10.6)	56.3 (11.2)	51.0 (12.5)	52.8 (11.9)	0.390
Sex						0.210
Female	13 (68.4 %)	36 (75%)	7 (87.5 %)	23 (82.1 %)	79 (79 %)	
Male	06 (31.6 %)	9 (25%)	1 (12.5 %)	5 (17.9 %)	21 (21 %)	
MS phenotype at Cancer diagnosis, n (%)						0.498
RR	7 (36.8 %)	26 (57.8 %)	4 (50 %)	14 (50 %)	51 (51 %)	
SP	2 (10.5 %)	10 (22.2 %)	3 (37.5 %)	9 (32.1 %)	24 (24 %)	
PP	9 (47.4 %)	9 (20 %)	1 (12.5 %)	5 (17.9 %)	24 (24 %)	
MS age diagnosis, y: mean (SD)	39.6 (7.3)	38.3 (12.9)	38.6 (11.6)	35.4 (11.4)	37.8 (11.5)	0.219
Time between MS and Cancer diagnoses (years), y: mean (SD)	19.1 (12.2)	13 (10)	13.2 (9.52)	15.6 (9.56)	15.3 (10.4)	0.282
Time between Cancer diagnoses and first chemotherapy (days), y: median (IQR)	NA	NA	94.0 [51.0 - 329.2]	134.0 [30.8 - 316.5]	108.5 [30.8 - 316.5]	0.565
Follow-up duration (years), y: mean (SD)	9.5 (8.5)	8.2 (6.8)	5.5 (3.7)	8.9 (7.5)	8.4 (7.1)	0.387
Status at end of follow-up, n (%)						0.430
Alive	15 (78.9 %)	43 (95.6 %)	7 (87.5 %)	19 (67.9 %)	84 (84 %)	
Deceased	4 (21.1 %)	2 (4.4 %)	1 (12.5 %)	9 (32.1 %)	16 (16 %)	
Follow-up duration for deceased patients, y: mean (SD)	0.75 (0.85)	14 (20)	3.2 (NA)	2.7 (4.1)	3.7 (7.3)	NA

Abbreviations : IQR, interquartile range ; MS, multiple sclerosis ; PP, primarily progressive ; RR, recurrent remitting, SD, standard deviation ; SP, secondarily progressive.

Figure 1. Flowchart of the Study Population.

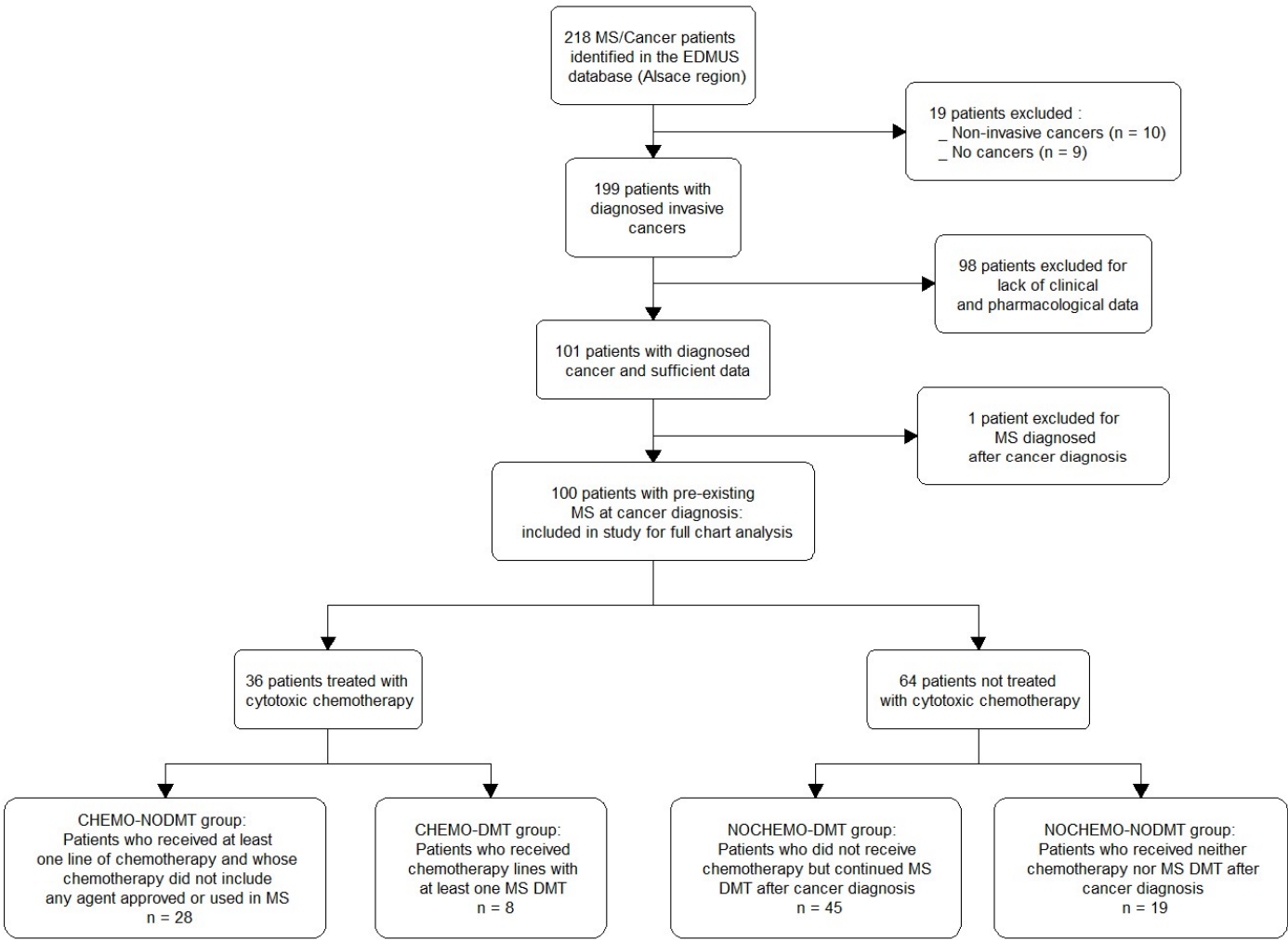
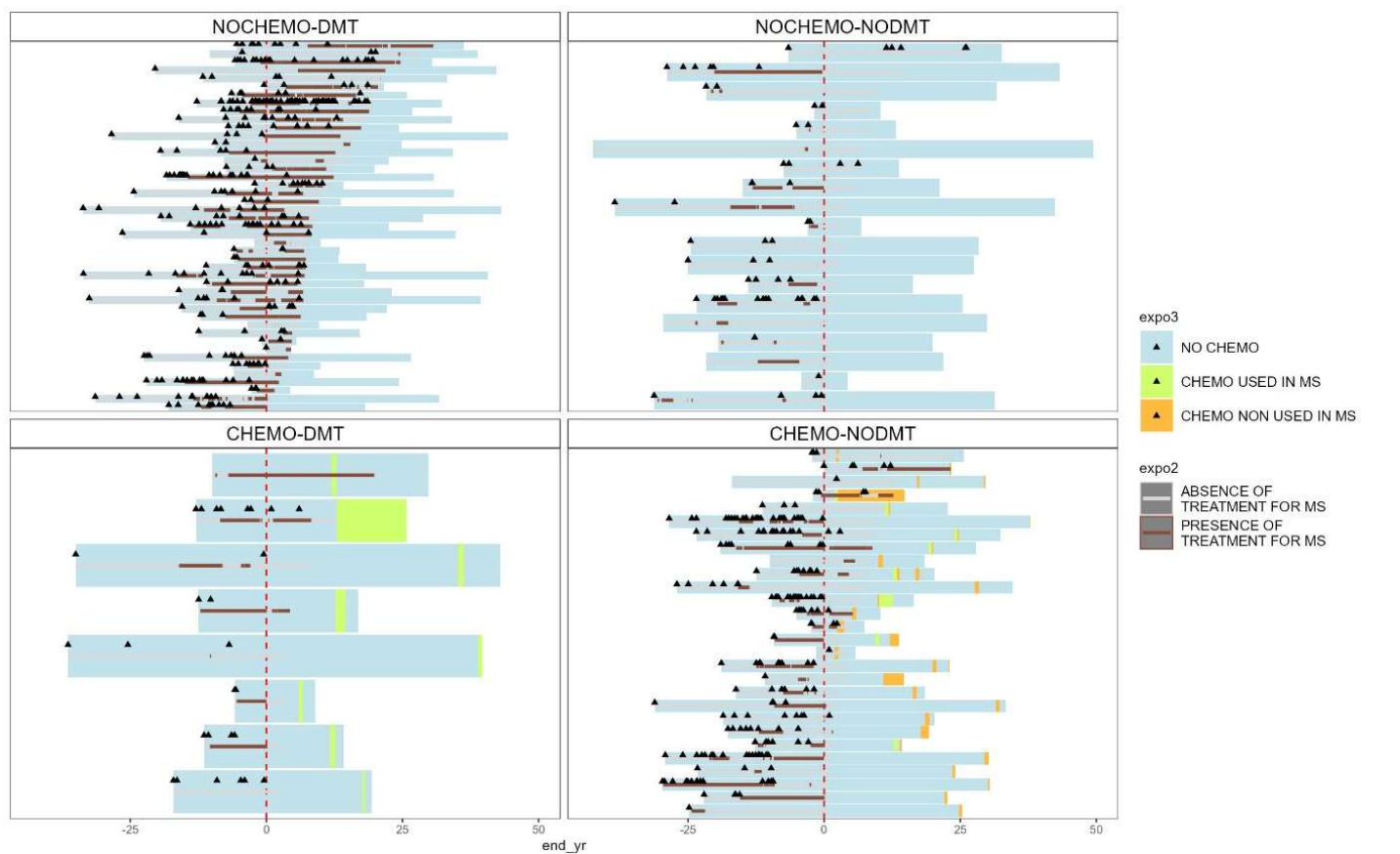
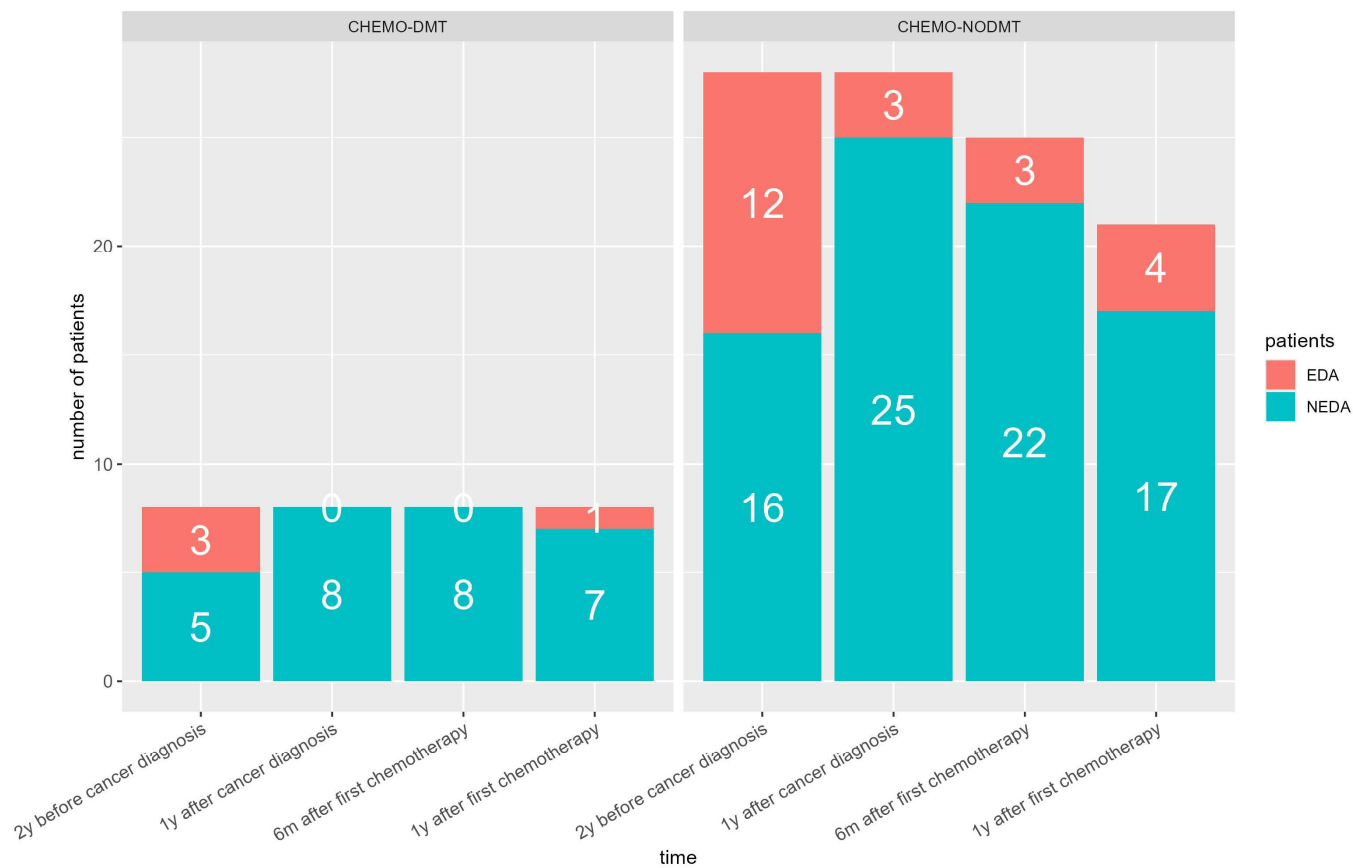


Figure 2. Descriptive swimplot of patient’s exposures timelines with relapse occurrences, chemotherapies expositions and DMT expositions.



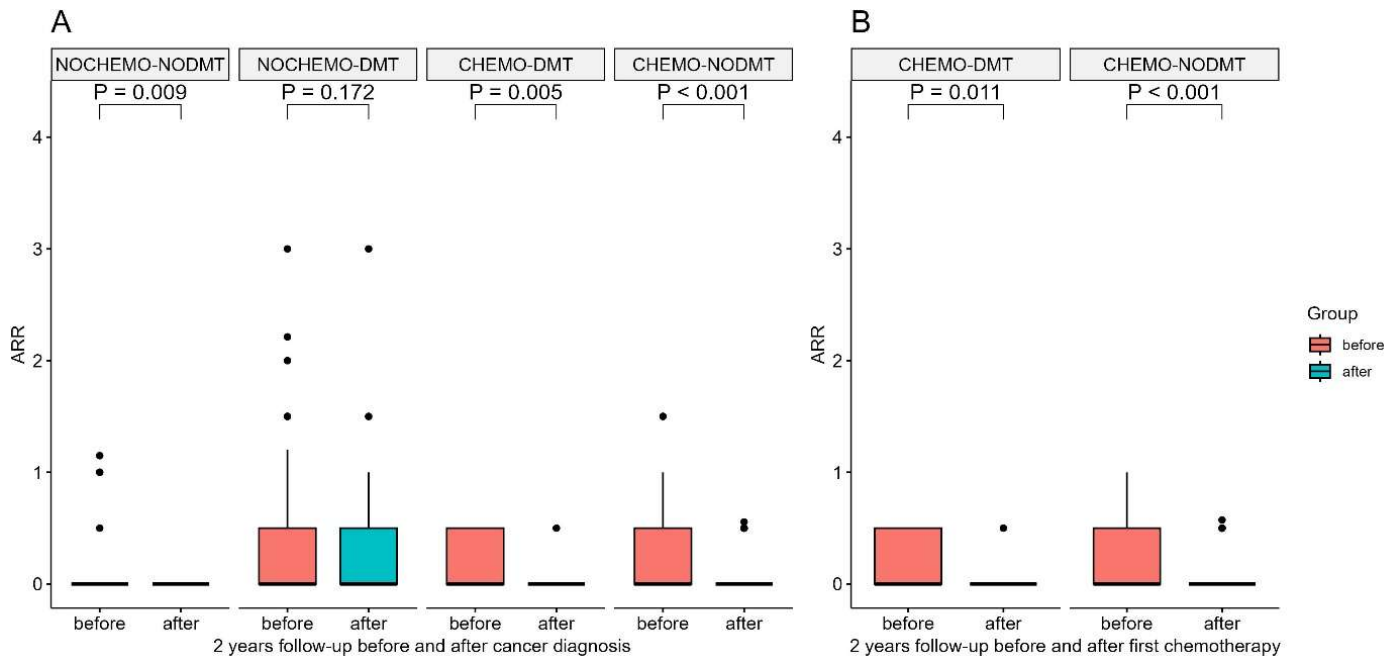
Abbreviations : DMT, disease-modifying treatments ; MS, multiple sclerosis. Groups : NOCHEMO-DMT, Patients who did not receive chemotherapy but continued MS DMT after cancer diagnosis ; NOCHEMO-NODMT, Patients who received neither chemotherapy nor MS DMT after cancer diagnosis ; CHEMO-DMT, Patients who received chemotherapy lines with at least one MS DMT ; CHEMO-NODMT, Patients who received at least one line of chemotherapy, and whose chemotherapy did not include any agent approved or used in MS.

Figure 3. Comparison of status remission among CHEMO groups between following periods: 2 years before cancer diagnosis, 1 year after cancer diagnosis, under 6 months after first chemotherapy and over 6 months after first chemotherapy.



Abbreviations : EDA, evidence of disease activity ; NEDA, No evidence of disease activity. Groups : CHEMO-DMT, Patients who received chemotherapy lines with at least one MS DMT ; CHEMO-NOMDT, Patients who received at least one line of chemotherapy, and whose chemotherapy did not include any agent approved or used in MS.

Figure 4. Comparison of ARR between 2 years before baseline and 2 years after baseline among all groups.



Abbreviation : ARR, annualized relapse rate. Groups : NOCHEMO-DMT, Patients who did not receive chemotherapy but continued MS DMT after cancer diagnosis ; NOCHEMO-NOMDT, Patients who received neither chemotherapy nor MS DMT after cancer diagnosis ; CHEMO-DMT, Patients who received chemotherapy lines with at least one MS DMT ; CHEMO-NOMDT, Patients who received at least one line of chemotherapy, and whose chemotherapy did not include any agent approved or used in MS.

Supplementary data 1. General characteristics of cancers among CHIMIOSEP patients.

	NOCHEMO-NODMT n = 19	NOCHEMO-DMT n = 45	CHEMO-DMT n = 8	CHEMO-NODMT n = 28	Total n = 100
Type of cancer, n (%)					
Solid	18 (94.7 %)	41 (91.1 %)	3 (37.5 %)	23 (82.1 %)	85 (85 %)
Hematologic	1 (5.3 %)	4 (8.9 %)	5 (62.5 %)	5 (17.9 %)	15 (15 %)
Stage at diagnosis, n (%)					
I	6 (31.6 %)	25 (55.6 %)	0	2 (7.1 %)	33 (33 %)
IA	0	1 (2.2 %)	0	0	1 (1 %)
IB	0	0	0	1 (3.6 %)	1 (1 %)
II	6 (31.6 %)	1 (2.2 %)	1 (12.5 %)	7 (25 %)	15 (15 %)
IIA	0	0	0	0	0
IIB	0	1 (2.2 %)	0	1 (3.6 %)	2 (2 %)
III	0	2 (4.4 %)	3 (37.5 %)	5 (17.9 %)	10 (10 %)
IIIA	0	0	0	0	1 (1 %)
IIIB	0	1 (2.2 %)	0	1 (3.6 %)	2 (2 %)
IIIC	0	0	0	1 (3.6 %)	1 (1 %)
IV	3 (15.8 %)	1 (2.2 %)	0	7 (25 %)	11 (11 %)
Unknown	4 (21.1 %)	13 (28.9 %)	4 (50 %)	3 (10.7 %)	24 (24 %)
Metastases at diagnosis, n (%)					
Yes	3 (15.8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	6 (21.4 %)	9 (9 %)
No	16 (84.2 %)	45 (100 %)	8 (100 %)	22 (78.6 %)	91 (91 %)

Groups : NOCHEMO-DMT, Patients who did not receive chemotherapy but continued MS DMT after cancer diagnosis ; NOCHEMO-NOMDT, Patients who received neither chemotherapy nor MS DMT after cancer diagnosis ; CHEMO-DMT, Patients who received chemotherapy lines with at least one MS DMT ; CHEMO-NOMDT, Patients who received at least one line of chemotherapy, and whose chemotherapy did not include any agent approved or used in MS.

Supplementary data 2. Cancer types diagnosed among MS patients.

	NOCHEMO- NODMT n = 19	NOCHEMO- DMT n = 45	CHEMO- DMT n = 8	CHEMO- NODMT n = 28	Total n = 100
Cancer, n (%)					
breast	10 (52.6 %)	14 (31.1 %)	2 (25.0 %)	11 (39.3 %)	37 (37.0 %)
melanoma	0	5 (11.1 %)	0	0	5 (5.0 %)
prostate adenocarcinoma	2 (10.5 %)	2 (4.4 %)	0	0	4 (4.0 %)
papillary thyroid carcinoma	1 (5.3 %)	2 (4.4 %)	0	1 (3.6 %)	4 (4.0 %)
small cell lung cancer	0	1 (2.2 %)	0	2 (7.1 %)	3 (3.0 %)
non-small cell lung cancer	0	2 (4.4 %)	0	1 (3.6 %)	3 (3.0 %)
endometrial cancer	0	3 (6.7 %)	0	0	3 (3.0 %)
pancreatic adenocarcinoma	0	0	0	2 (7.1 %)	2 (2.0 %)
ovarian cancer	0	0	1 (12.5 %)	1 (3.6 %)	2 (2.0 %)
cervical cancer	1 (5.3 %)	1 (2.2 %)	0	0	2 (2.0 %)
squamous cell carcinoma of the anal canal	0	1 (2.2 %)	0	1 (3.6 %)	2 (2.0 %)
clear cell renal carcinoma	0	2 (4.4 %)	0	0	2 (2.0 %)
chronic lymphocytic leukaemia	0	1 (2.2 %)	1 (12.5 %)	0	2 (2.0 %)
chronic myeloid leukaemia	0	2 (4.4 %)	0	0	2 (2.0 %)
large cell diffuse B lymphoma	0	0	2 (25.0 %)	0	2 (2.0 %)
Hodgkin's lymphoma	0	0	0	2 (7.1 %)	2 (2.0 %)
colonic adenocarcinoma	0	1 (2.2 %)	0	0	1 (1.0 %)
rectal adenocarcinoma	0	0	0	1 (3.6 %)	1 (1.0 %)
salivary gland adenocarcinoma	0	1 (2.2 %)	0	0	1 (1.0 %)
squamous cell carcinoma of the oesophagus	0	0	0	1 (3.6 %)	1 (1.0 %)
urinary excretory carcinoma of the bladder	1 (5.3 %)	0	0	0	1 (1.0 %)
urinary excretory plasmacytic carcinoma	0	0	0	1 (3.6 %)	1 (1.0 %)
neuroendocrine carcinoma	1 (5.3 %)	0	0	0	1 (1.0 %)
large cell neuroendocrine carcinoma (lung)	0	0	0	1 (3.6 %)	1 (1.0 %)
renal papillary carcinoma	0	1 (2.2 %)	0	0	1 (1.0 %)
urothelial carcinoma	1 (5.3 %)	0	0	0	1 (1.0 %)
ependymoma	0	1 (2.2 %)	0	0	1 (1.0 %)
pancreatic incidentaloma	0	1 (2.2 %)	0	0	1 (1.0 %)
LAM3	0	0	0	1 (3.6 %)	1 (1.0 %)
hairy cell leukaemia	0	0	1 (12.5 %)	0	1 (1.0 %)
acute myeloid leukaemia	0	0	0	1 (3.6 %)	1 (1.0 %)
B-cell follicular lymphoma	0	0	1 (12.5 %)	0	1 (1.0 %)
Hodgkin lymphoma	0	0	0	1 (3.6 %)	1 (1.0 %)
lymphoma villex	0	1 (2.2 %)	0	0	1 (1.0 %)
meningioma	0	1 (2.2 %)	0	0	1 (1.0 %)
multiple myeloma	1 (5.3 %)	0	0	0	1 (1.0 %)
myxofibrosarcoma	0	1 (2.2 %)	0	0	1 (1.0 %)
pheochromocytoma	0	1 (2.2 %)	0	0	1 (1.0 %)
desmoid tumour	1 (5.3 %)	0	0	0	1 (1.0 %)
Hodgkin's lymphoma	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (3.6 %)	1 (1 %)

Groups : NOCHEMO-DMT, Patients who did not receive chemotherapy but continued MS DMT after cancer diagnosis ; NOCHEMO-NOMDT, Patients who received neither chemotherapy nor MS DMT after cancer diagnosis ; CHEMO-DMT, Patients who received chemotherapy lines with at least one MS DMT ; CHEMO-NOMDT, Patients who received at least one line of chemotherapy, and whose chemotherapy did not include any agent approved or used in MS.

Supplementary data 3. General description of chemotherapies to which patients were exposed.

	CHEMO-DMT n = 8	CHEMO- NODMT n = 28	Total n = 36
Patients exposed at least once to			
alkylant agents			
Yes	7 (87.5 %)	23 (82.1 %)	30 (83.3 %)
No	1 (12.5 %)	5 (17.9 %)	6 (16.7 %)
spindle poison agents			
Yes	3 (37.5 %)	14 (50.0 %)	17 (50.0 %)
No	5 (62.5 %)	14 (50.0 %)	17 (50.0 %)
intercalant agents			
Yes	4 (50.0 %)	14 (50.0 %)	23 (63.9 %)
No	4 (50.0 %)	14 (50.0 %)	13 (36.1 %)
antimetabolite agents			
Yes	2 (25.0 %)	11 (39.3 %)	13 (36.1 %)
No	6 (75.0 %)	17 (60.7 %)	23 (63.9 %)
antitopoisomerase			
Yes	1 (12.5 %)	9 (32.1 %)	10 (27.8 %)
No	7 (87.5 %)	19 (67.9 %)	26 (72.2 %)

Groups : CHEMO-DMT, Patients who received chemotherapy lines with at least one MS DMT ; CHEMO-NOMDT, Patients who received at least one line of chemotherapy, and whose chemotherapy did not include any agent approved or used in MS.

3.2.

Arrêt des traitements de haute efficacité chez les patients SEP stables de plus de 50 ans

Research

JAMA Neurology | Original Investigation

High-Efficacy Therapy Discontinuation vs Continuation in Patients 50 Years and Older With Nonactive MS

Guillaume Jouvenot, MSc; Guilhem Courbon, MD; Mathilde Lefort, PhD; Fabien Rollot, PhD; Romain Casey, PhD; Emmanuelle Le Page, MD; Laure Michel, MD, PhD; Gilles Edan, MD, PhD; Jérôme de Seze, MD, PhD; Laurent Kremer, MD; Kevin Bigaut, MD; Sandra Vukusic, MD, PhD; Guillaume Mathey, MD; Jonathan Ciron, MD; Aurélie Ruet, MD, PhD; Elisabeth Maillart, MD; Pierre Labauge, MD, PhD; Hélène Zephir, MD, PhD; Caroline Papeix, MD, PhD; Gilles Defer, MD; Christine Lebrun-Frenay, MD, PhD; Thibault Moreau, MD, PhD; David Axel Laplaud, MD, PhD; Eric Berger, MD; Bruno Stankoff, MD, PhD; Pierre Clavelou, MD, PhD; Eric Thouvenot, MD, PhD; Olivier Heinzlief, MD; Jean Pelletier, MD, PhD; Abdullatif Al-Khedr, MD; Olivier Casez, MD; Bertrand Bourre, MD; Philippe Cabre, MD, PhD; Abir Wahab, MD; Laurent Magy, MD; Jean-Philippe Camdessanché, MD, PhD; Ines Doghri, MD; Solène Moulin, MD, PhD; Haifa Ben-Nasr, MD; Céline Labeyrie, MD; Karolina Hankiewicz, MD; Jean-Philippe Neau, MD, PhD; Corinne Pottier, MD; Chantal Nifle, MD; Nicolas Collongues, MD, PhD; Anne Kerbrat, MD, PhD; for the OFSEP Investigators

IMPORTANCE

A recent randomized clinical trial concluded that discontinuing medium-efficacy therapy might be a reasonable option for older patients with nonactive multiple sclerosis (MS), but there is a lack of data on discontinuing high-efficacy therapy (HET). In younger patients, the discontinuation of natalizumab and fingolimod is associated with a risk of rebound of disease activity.

OBJECTIVE

To determine whether discontinuing HET in patients 50 years and older with nonactive MS is associated with an increased risk of relapse compared with continuing HET.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS

This observational cohort study used data from 38 referral centers from the French MS registry (Observatoire Français de la Sclérose en Plaques [OFSEP] database). Among 84704 patients in the database, data were extracted for 1857 patients 50 years and older with relapsing-remitting MS treated by HET and with no relapse or magnetic resonance imaging activity for at least 2 years. After verification of the medical records, 1620 patients were classified as having discontinued HET or having remained taking treatment and were matched 1:1 using a dynamic propensity score (including age, sex, disease phenotype, disability, treatment of interest, and time since last inflammatory activity). Patients were included from February 2008 to November 2021, with a mean (SD) follow-up of 5.1 (2.9) years. Data were extracted in June 2022.

EXPOSURES

Natalizumab, fingolimod, rituximab, and ocrelizumab.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES

Time to first relapse.

RESULTS

Of 1620 included patients, 1175 (72.5%) were female, and the mean (SD) age was 54.7 (4.8) years. Among the 1452 in the HET continuation group and 168 in the HET discontinuation group, 154 patients in each group were matched using propensity scores (mean [SD] age, 57.7 [5.5] years; mean [SD] delay since the last inflammatory activity, 5.6 [3.8] years; mean [SD] follow-up duration after propensity score matching, 2.5 [2.1] years). Time to first relapse was significantly reduced in the HET discontinuation group compared with the HET continuation group (hazard ratio, 4.1; 95% CI, 2.0-8.5; $P < .001$) but differed between HETs, with a hazard ratio of 7.2 (95% CI, 2.1-24.5; $P = .001$) for natalizumab, 4.5 (95% CI, 1.3-15.5; $P = .02$) for fingolimod, and 1.1 (95% CI, 0.3-4.8; $P = .85$) for anti-CD20 therapy.

CONCLUSION AND RELEVANCE

As in younger patients, in patients 50 years and older with nonactive MS, the risk of relapse increased significantly after stopping HETs that impact immune cell trafficking (natalizumab and fingolimod). There was no significant increase in risk after stopping HETs that deplete B-cells (anti-CD20 therapy). This result may inform decisions about stopping HETs in clinical practice.

JAMA Neurol. 2024;81(5):490-498. doi:10.1001/jamaneurol.2024.0395
Published online March 25, 2024.

490

© 2024 American Medical Association. All rights reserved.

Downloaded from jamanetwork.com by Université de Strasbourg user on 09/16/2024

Multimedia

Supplemental content

Author Affiliations: Author affiliations are listed at the end of this article.

Group Information: The OFSEP Investigators appear in Supplement 2.

Corresponding Author: Anne Kerbrat, MD, PhD, Department of Neurology, University Hospital of Rennes, 2 rue Henri Le Guilloux, 35000 Rennes, France (anne.kerbrat@chu-rennes.fr).

jamaneurology.com

65

It is widely accepted that high-efficacy therapy (HET) should be initiated as early as possible after the diagnosis of relapsing-remitting multiple sclerosis (MS), at least in patients with poor prognostic factors.^{1,2} However, despite the increasing use of HET, there is a lack of data concerning the possibility of discontinuing these therapies in older patients with nonactive disease.^{3,4} In younger patients, a risk of rebound of disease activity has been widely described after stopping natalizumab⁵⁻⁸ and fingolimod,⁹⁻¹² while data suggest the possibility of discontinuing anti-CD20 therapy without rebound.^{13,14} In favor of the possibility of stopping HET in older patients, several studies have confirmed an age-dependent decrease in relapse rate^{15,16} and magnetic resonance imaging (MRI) activity.^{17,18} Accordingly, the effectiveness of treatments declines as patients age,¹⁹ whereas the risk of treatment-related adverse effects increases.²⁰⁻²² Moreover, most of the retrospective studies on medium-efficacy therapy (MET) discontinuation including older patients with nonactive MS are reassuring.²³⁻³³ A recent randomized clinical trial, the Discontinuation of Disease Modifying Therapies (DMTs) in Multiple Sclerosis (MS) (DISCOMS) trial, focused on treatment discontinuation among patients older than 55 years with nonactive disease.³⁴ It concluded that therapy discontinuation may be a reasonable option, although it might be associated with a small increased risk of new MRI activity. However, the study included a limited proportion of patients undergoing HET (9%), which makes it impossible to draw any conclusions about this population. A dedicated study is therefore essential to inform decisions for clinical practice.

The primary objective of this study was to compare time to first relapse between 2 matched groups of patients 50 years and older with nonactive MS: patients who discontinued HET and patients who continued to receive HET. The secondary objectives were to compare time to first inflammatory activity (relapse and/or MRI activity) and time to confirmed disability progression (CDP) between the 2 groups. These objectives were investigated in the entire population and again in subgroups according to the HET used (fingolimod, natalizumab, or anti-CD20 therapy) and the disease phenotype. Additional secondary objectives were to identify predictors of recurrence of inflammatory activity in the HET discontinuation group and to describe the dynamic of this recurrence in the year after discontinuation.

Methods

Study Design

This was an observational cohort study using data extracted in June 2022 from the French MS registry (Observatoire Français de la Sclérose en Plaques [OFSEP] database). The OFSEP database includes clinical and imaging data from 38 expert MS centers in France³⁵ collected during patients' routine follow-up visits using dedicated software.³⁶

All patients had given written informed consent for the use of their medical data for research purposes.³⁷ The study was approved by the local ethics committee at University Hospital of Rennes. Data confidentiality and security were consis-

Key Points

Question Is it possible to stop a high-efficacy therapy (HET) in patients 50 years and older with nonactive multiple sclerosis (MS) without risk of a resumption of focal inflammatory activity?

Findings In this cohort study including 1620 patients, among the propensity score-matched groups, the risk of relapse was significantly higher in the HET discontinuation group ($n = 154$) vs HET continuation group ($n = 154$). This risk varied according to the HET used and was particularly high for natalizumab and fingolimod but not for anti-CD20 therapy.

Meaning Stopping fingolimod or natalizumab without relay therapy in patients 50 years and older with nonactive MS may be associated with a resumption of relapses.

tent with the recommendations of the French Data Protection Agency (CNIL). This study followed the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) reporting guideline.

Patients

We included all patients who met the inclusion criteria: diagnosis of relapsing-remitting MS or secondary progressive MS³⁸; age of 50 years or older; no evidence of relapse or MRI activity in 2 years or more; HET duration of 1 year or more; and medical follow-up of 6 months or more after inclusion. The inclusion date corresponded to the first visit including an Expanded Disability Status Scale (EDSS) evaluation where a patient met these criteria and ranged from February 2008 to November 2021. Patients were then classified into 2 groups according to whether they stopped or continued their HET.

For the HET discontinuation group, patients had to have stopped their HET without any initial plan to switch to another therapy. As a scheduled discontinuation resulting in a resumption of treatment due to a recurrence of inflammatory activity is difficult to distinguish in the database from a treatment switch planned in advance, a systematic review of the patient's file was carried out in all cases of treatment resumption within a period of more than 1 month and less than 6 months after treatment discontinuation.

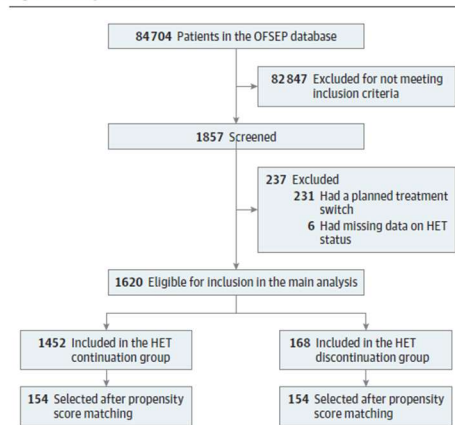
Exposures

The HETs included rituximab, ocrelizumab, natalizumab, and fingolimod. They were administered according to published protocols.³⁹⁻⁴² For rituximab, the dose was between 500 and 1000 mg intravenously every 6 to 9 months. Rituximab and ocrelizumab were grouped together as anti-CD20 therapies for the analyses. For patients treated with anti-CD20 therapy, the date of discontinuation was considered to be 6 months after the last infusion. For patients treated with fingolimod and natalizumab, the discontinuation date was considered to be the date of the last oral dose and the last infusion.

Outcomes

The primary outcome was time to first relapse, defined as the appearance, recurrence, or aggravation of neurological symptoms for a period of at least 24 hours without fever, validated

Figure 1. Study Flowchart



HET indicates high-efficacy therapy; OFSEP, Observatoire Français de la Sclérose en Plaques.

by the treating neurologist at each center and reported in the database. Secondary outcomes included time to first inflammatory activity (relapse and/or MRI activity) and time to CDP. These outcomes were determined for the whole study population and in an exploratory analysis according to the treatment used (fingolimod, natalizumab, or anti-CD20 therapy) and the disease phenotype (relapsing-remitting or secondary progressive MS). Additional secondary outcomes were the predictors of recurrence of a relapse or inflammatory activity in the HET discontinuation group and the relapse rates during each 4-month period before and after HET discontinuation. CDP was defined as an increase in EDSS score of 1 point (or 0.5 points if baseline EDSS score was 5.5 or greater) confirmed for at least 6 months and until the end of patient follow-up. MRI activity was defined as new or enlarged T2 lesions compared with the previous brain MRI scan or gadolinium-enhancing lesions.

Statistical Analysis

Patient Matching

We used a dynamic propensity score (PS), as proposed by Lu⁴³ and recently used in MS,⁴⁴ to match the patients who stopped treatment with patients who had the same probability of stopping treatment at the same time but who had not yet stopped. The first step consisted of modeling the time from inclusion in the study to treatment discontinuation using a cause-specific updated Cox model. This model was adjusted for type of HET, number of previous treatments, age, sex, disease duration, disease phenotype, EDSS score, and time since last focal inflammatory activity (relapse and/or MRI activity) at inclusion. Additionally, the number of relapses, MRI activity, disability worsening, and change in disease phenotype were considered as time-dependent covariates and were updated for every year. The time-dependent PS was defined as the linear

predictor of this Cox model with time-dependent covariates. The second step consisted of matching a patient who had stopped treatment with another patient who had not yet stopped treatment at the same time and with a comparable PS value at that time. Nearest-neighbor 1:1 matching at random, with a caliper of 0.1 without replacement, was used. Baseline was the time of matching, ie, the decision to stop treatment for patients matched as discontinuation and the corresponding time for patients matched as continuation. To check the balance in the matched cohort, standardized mean differences were computed.³⁵

Analyses

First, we described patients at inclusion and after matching for the whole sample and by group. Quantitative data were expressed as means with SDs or medians with IQRs. Qualitative data were expressed as counts with percentages. The matching procedure led to the exclusion of unmatched patients. Unmatched and matched patients were compared. Second, after matching, time-to-event outcomes (relapse, focal inflammatory activity, and CDP) were studied using Kaplan-Meier survival curves and compared between groups with log-rank tests for paired data. These analyses were performed in the whole matched population and by subgroups according to the HET and the disease phenotype. To evaluate the presence of a transient rebound of inflammatory activity in the months following HET discontinuation, relapse rates were also calculated during the 4 months prior to treatment discontinuation and at 4-month intervals after treatment discontinuation, expressed with 95% CIs, in each HET subgroup. Third, we performed a univariate analysis to evaluate the association between each of the potential explanatory variables (age, sex, disease duration, disease phenotype, EDSS, time since last inflammatory activity, type of HET, HET duration, and number of previous treatments) and the risk of relapse and/or focal inflammatory activity in the discontinuation group using univariate Cox models. Explanatory variables with a *P* value less than .20 in the univariate analysis were introduced in multivariate Cox models. Results were presented as hazard ratios (HRs) with 95% CIs. The statistical significance rate was set at *P* < .05, and all *P* values were 2-tailed. Analyses and survival curves were performed using R version 4.3.1 (The R Foundation) and the MatchIt, survival, and survminer packages.

Results

Baseline Characteristics

The study flowchart is shown in Figure 1. A total of 1857 patients fulfilling the inclusion criteria were extracted from the OFSEP database. After verification of the medical records, 1620 patients were included; of these, 1175 (72.5%) were female, and the mean (SD) age was 54.7 (4.8) years. Among the 1452 in the HET continuation group and 168 in the HET discontinuation group, 154 patients in each group were matched using PS (mean [SD] age, 57.7 [5.5] years; mean [SD] delay since the last inflammatory activity, 5.6 [3.8] years;

Table. Characteristics of Patients at Inclusion and After Propensity Score Matching

	No. (%)						
	At inclusion			After propensity score matching			
Characteristic	Total (N = 1620)	HET discontinuation (n = 168)	HET continuation (n = 1452)	SMD, % ^a	HET discontinuation (n = 154)	HET continuation (n = 154)	SMD, % ^a
Age, mean (SD), y	54.7 (4.8)	55.5 (5.8)	54.6 (4.6)	17	57.5 (5.9)	57.9 (5.2)	7.1
Disease duration, median (IQR), y	17.4 (11.4-24.1)	18.8 (12.2-23.7)	17.2 (11.3-24.1)	7.9	20.5 (14.7-26.1)	19.2 (14.6-25.8)	10.3
Sex							
Female	1175 (72.5)	125 (74.4)	1050 (72.3)	4.7	114 (74.0)	106 (68.8)	11.5
Male	445 (27.5)	43 (25.6)	402 (27.7)		40 (26.0)	48 (31.2)	
Disease phenotype							
Secondary progressive	394 (24.3)	68 (40.5)	326 (22.5)	7.9	71 (46.1)	64 (41.6)	9.2
Relapsing-remitting	1226 (75.7)	100 (59.5)	1126 (77.5)		83 (53.9)	90 (58.4)	
EDSS score, median (IQR)	4.0 (2.5-5.5)	4.5 (3.0-6.0)	4.0 (2.0-5.5)	41.9	5.0 (3.5-6.0)	4.5 (3.5-6.0)	10.8
Treatment of interest							
Fingolimod	759 (46.9)	54 (32.1)	705 (48.6)	50.8	51 (33.1)	51 (33.1)	<1
Natalizumab	494 (30.5)	51 (30.4)	443 (30.5)		45 (29.2)	45 (29.2)	
Ocrelizumab	83 (5.1)	4 (2.4)	79 (5.4)		3 (1.9)	3 (1.9)	
Rituximab	284 (17.5)	59 (35.1)	225 (15.5)		55 (35.7)	55 (35.7)	
Treatments before reference treatment							
1-2	1057 (65.2)	105 (62.5)	952 (65.6)	12.6	96 (62.3)	99 (64.3)	4.0
3-4	408 (25.2)	41 (24.4)	367 (25.3)		38 (24.7)	42 (27.3)	
≥5	155 (9.6)	22 (13.1)	133 (9.2)		20 (13.0)	13 (8.4)	
Time since last relapse and/or MRI activity, median (IQR), y	3.0 (2.3-5.3)	2.1 (1.5-4.4)	3.0 (2.3-5.4)	20.7	4.4 (3.1-6.6)	4.7 (3.3-6.4)	4.5

Abbreviations: EDSS, Expanded Disability Status Scale; HET, high-efficacy therapy; MRI, magnetic resonance imaging; SMD, standardized mean difference.

^a The SMD was used to compare baseline variables between groups. An SMD of 10% or less was considered an acceptable balance.

mean [SD] follow-up duration after PS matching, 2.5 [2.1] years). The characteristics of the population before and after matching are shown in the Table, and the characteristics of patients not included in the matched cohort are shown in eTable 1 in Supplement 1.

A total of 51 of 154 patients (33%) were treated with fingolimod, 45 (29%) with natalizumab, and 58 (38%) with anti-CD20 therapy. The 2 matched groups were acceptably balanced in terms of baseline characteristics (standardized mean difference of approximately 10%). The reason for treatment discontinuation was available for 92 of 154 patients—mainly, progression of disability without relapse (22%), adverse effects (22%), and scheduled discontinuation (35%; ie, discontinuation with the agreement of the neurologist without progression or an adverse effect of the treatment being the primary reason).

Relapse Occurrence

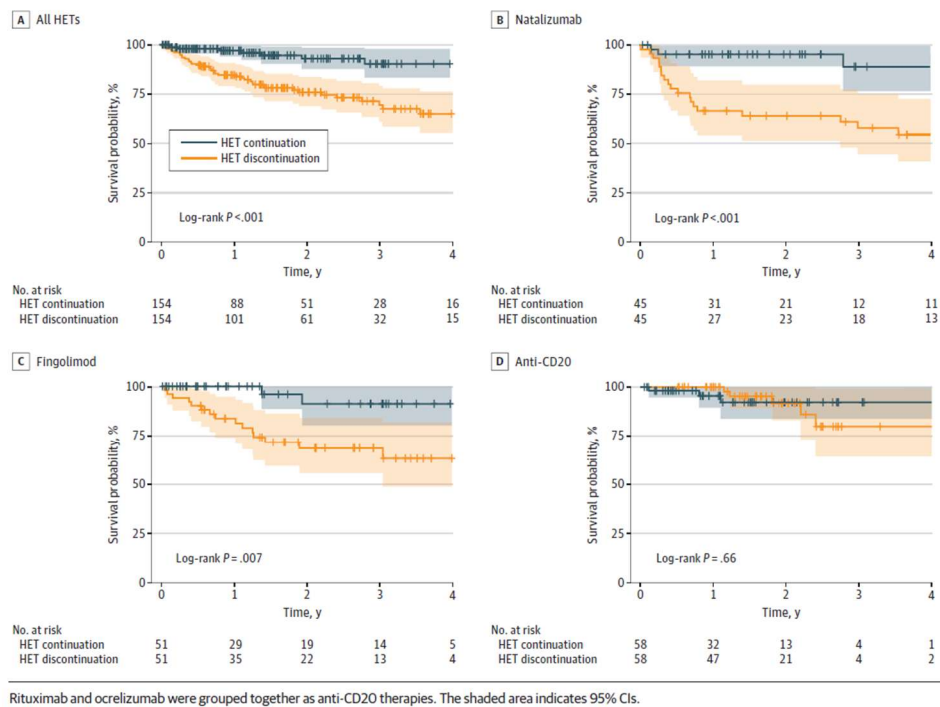
The mean (SD) follow-up after PS matching was 3.0 (2.2) years in the discontinuation group vs 1.9 (1.9) years in the continuation group ($P < .001$), and 41 patients in the discontinuation group vs 9 patients in the continuation group experienced a relapse (32 and 5, respectively, were treated with

steroids). Time to first relapse was significantly reduced in the HET discontinuation group compared with the HET continuation group (HR, 4.1; 95% CI, 2.0-8.5; $P < .001$) (Figure 2A). This increased probability of relapse was confirmed for patients with relapsing-remitting MS (HR, 4.3; 95% CI, 2.0-9.4; $P < .001$) but not patients with secondary progressive MS (HR, 6.7; 95% CI, 0.9-51.9; $P = .07$) (eFigures 1 and 2 in Supplement 1). The risk of relapse differed according to the HET discontinued and was significantly increased for natalizumab (HR, 7.2; 95% CI, 2.1-24.5; $P = .001$) and fingolimod (HR, 4.5; 95% CI, 1.3-15.5; $P = .02$) but not for anti-CD20 therapy (HR, 1.1; 95% CI, 0.3-4.8; $P = .85$) (Figure 2B-D). Among those discontinuing therapy, the probability of a first relapse at 1 year was 33.6% (95% CI, 18.2-46.1) for natalizumab, 16.3% (95% CI, 5.3-26.1) for fingolimod, and 0% (95% CI, 0-0) for anti-CD20 therapy. A peak of relapses was observed between 0 and 4 months after natalizumab discontinuation (Figure 3).

Focal Inflammatory Activity

The mean (SD) frequency of MRI scans during follow-up was 0.9 (0.9) per year per patient in the discontinuation group and 1.3 (1.1) in the continuation group ($P = .11$). Time to first focal

Figure 2. Time to First Relapse in the High-Efficacy Therapy (HET) Treatment Discontinuation vs HET Continuation Groups After Propensity Score Matching



inflammatory activity was significantly reduced in the HET discontinuation group compared with the HET continuation group (HR, 3.6; 95% CI, 2.0-6.5; $P < .001$) (eFigure 3 in Supplement 1). The probability of inflammatory activity also differed according to the HET discontinued, with an HR of 6.2 (95% CI, 1.8-21.0; $P = .003$) for fingolimod, 3.8 (95% CI, 1.6-8.8; $P = .002$) for natalizumab, and 1.8 (95% CI, 0.6-5.7; $P = .34$) for anti-CD20 therapy. This increased probability of focal inflammatory activity was confirmed for patients with relapsing-remitting MS (HR, 3.5; 95% CI, 1.8-6.8; $P < .001$) and secondary progressive MS (HR, 6.0; 95% CI, 1.4-26.0; $P = .02$).

Disability Progression

The mean (SD) frequency of EDSS evaluations was 1.7 (0.9) per year per patient in the discontinuation group and 3.2 (5.9) in the continuation group ($P = .002$). Time to CDP was significantly reduced in the HET discontinuation group compared with the HET continuation group (HR, 2.6; 95% CI, 1.5-4.4; $P < .001$). The increased risk of CDP was particularly marked in the natalizumab subgroup, with an HR of 5.2 (95% CI, 1.5-17.6; $P = .007$) compared with HRs of 2.4 (95% CI, 0.9-6.0; $P = .07$) for fingolimod and 1.9 (95% CI, 0.9-4.3; $P = .10$) for anti-CD20 therapy (Figure 4).

Factors Associated With Relapses and Focal Inflammatory Activity

Multivariate analysis evidenced a significant association between the occurrence of relapse after treatment discontinuation and patient age (HR for each additional year of age, 0.93; 95% CI, 0.86-1.00; $P = .04$) and a significant association between recurrence of inflammatory activity and the type of treatment stopped (anti-CD20 therapy: 1 [reference]; natalizumab: HR, 2.5; 95% CI, 1.1-5.7; fingolimod: HR, 1.9; 95% CI, 0.9-4.2) (eTables 2 and 3 in Supplement 1).

Treatment Resumption

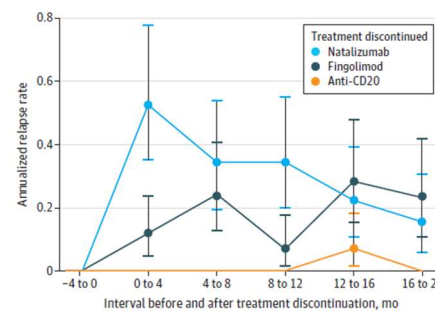
Of the 154 patients in the discontinuation group, 69 (44.8%) resumed treatment within a mean (SD) time of 1.8 (1.8) years. In most cases, the treatment was an HET; 32 (46.3%) resumed anti-CD20 therapy, 19 (27.5%) resumed fingolimod, and 3 (4.3%) resumed natalizumab. The probability of having resumed treatment at 1 year after HET discontinuation was 36.0% (95% CI, 20.4-48.6) after natalizumab discontinuation, 20.6% (95% CI, 8.7-30.9) after fingolimod discontinuation, and 3.6% (95% CI, 0-8.4) after anti-CD20 discontinuation.

Discussion

In this observational, matched PS study, we found that in patients 50 years and older with nonactive MS, the risk of relapse was significantly higher in the HET discontinuation compared with the HET continuation group but varied greatly according to the HET. In particular, the risk was much higher after discontinuation of HETs that impact immune cell trafficking (natalizumab and fingolimod) than after discontinuation of treatments that deplete B-cells (anti-CD20 therapy), as illustrated by the probability of relapse at 1 year in each HET subgroup (natalizumab, 33.6%; 95% CI, 18.2-46.1; fingolimod, 16.3%; 95% CI, 5.3-26.1; anti-CD20 therapy, 0%; 95% CI, 0-0). In younger patients, discontinuation of fingolimod, a treatment that prevents the egress of lymphocytes from lymph nodes,⁴¹ exposes patients to a fast increase of circulating lymphocytes within 4 to 8 weeks and to a significant recurrence of relapses or even rebound in inflammatory activity.⁹⁻¹² Similarly, after discontinuing natalizumab, a treatment that transiently blocks migration of lymphocytes to the central nervous system,⁴⁰ the effects on immune cells start 8 weeks after the last natalizumab dose⁴⁵ and the risk of disease recurrence or rebound increases.⁵⁻⁸ Our study confirmed these risks in an older population, suggesting that the mechanism of action of the interrupted treatment is an important factor, independent of patient age. Concerning HETs that selectively deplete CD20-expressing B-cells, recent studies suggest that there is no rebound in inflammatory activity after discontinuation.^{13,14,46} Their effect on reducing relapses persists for at least 18 months after the last infusion, beyond the reconstitution of a substantial amount of circulating B-cells.^{46,47} Our study confirms these results. However, our mean (SD) follow-up was short (1.9 [1.9] years). Indeed, we cannot rule out a resumption of inflammatory activity beyond 2 or 3 years after stopping anti-CD20 therapy. Moreover, a large majority of patients included in the rituximab subgroup had secondary progressive MS (86 of 116 [74%]), while patients with relapsing-remitting MS were predominant in the natalizumab (81 of 90 [90%]) and fingolimod (62 of 102 [61%]) subgroups. These differences in phenotype may have an effect on the differences in risk of relapse observed between HETs.

Our results contrast with those of a recent randomized clinical trial (DISCOMS) on treatment discontinuation among patients older than 55 years with nonactive MS, which reported a low percentage of relapses after treatment discontinuation (2%).³⁴ Patients were mainly treated by MET in that study, whereas patients taking natalizumab and fingolimod were in the minority. Other characteristics of our population may also partly explain the high risk of relapse after natalizumab and fingolimod discontinuation. First, our patients are younger than in the DISCOMS trial (mean [SD] age, 57.7 [5.5] vs 63 [5.0] years), and risk of relapse is age dependent.^{15,48} Second, the patients included had a relatively high level of disability and had received 1 or more treatments prior to fingolimod or natalizumab, as these treatments are most often used as second-line therapy in France. Therefore, these patients may have had a particularly active disease in the past.

Figure 3. Annualized Relapse Rate in the High-Efficacy Therapy Discontinuation Group by Type of Medication Stopped (Natalizumab, Fingolimod, or Anti-CD20 Therapy)



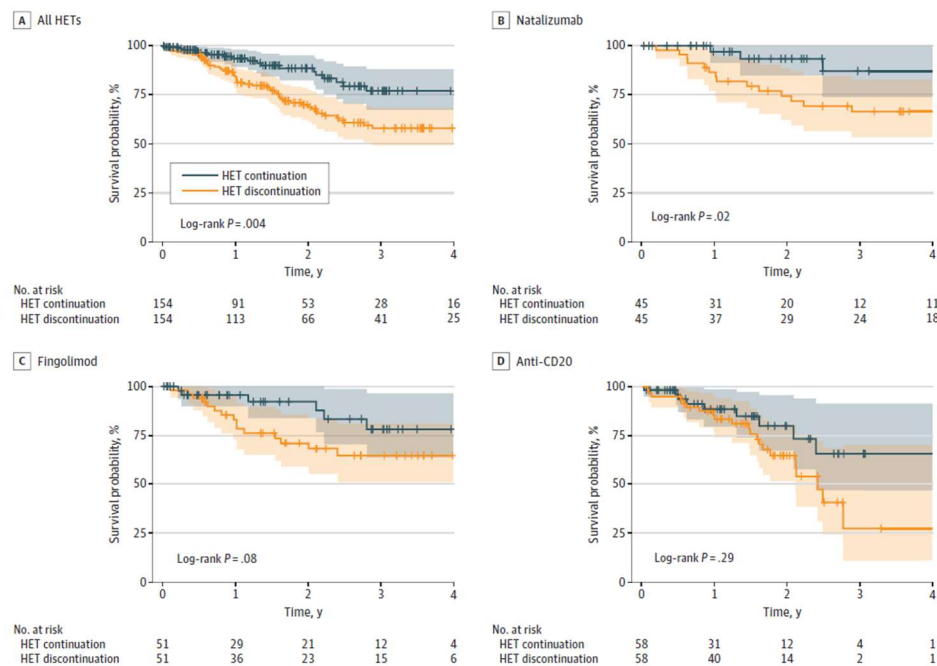
Rituximab and ocrelizumab were grouped together as anti-CD20 therapies. Error lines indicate 95% CIs.

Concerning the disease phenotype, the risk of relapse within the secondary progressive MS subgroup was not significantly higher in the HET discontinuation vs HET continuation group. However, these results must be treated with caution. Indeed, the transition to the secondary progressive MS phenotype may have been underestimated in our population. Furthermore, identification of relapses was potentially more difficult in this subgroup. Interestingly, the increased risk of inflammatory activity (relapse and/or MRI activity) after HET discontinuation was confirmed in both the secondary progressive and relapsing-remitting MS subgroups. Moreover, in multivariate analysis, the relapsing-remitting MS phenotype was not associated with an increased risk of relapse compared with the secondary progressive MS phenotype after HET discontinuation. Although this point will require further investigations, our study suggests that stopping natalizumab or fingolimod without switching to another treatment exposes the patient to an increased risk of inflammatory activity, even in those with nonactive secondary progressive MS.

Strengths and Limitations

The main strength of our study is the selection of patients 50 years and older with nonactive MS for whom HET discontinuation was scheduled. This population thus corresponds to that for which the question of stopping treatment for age-related reasons arises. However, although precautions were taken to ensure that HET discontinuation did not correspond to a treatment switch, this information remains difficult to obtain in a registry-based study and constitutes a potential limitation, along with the limited availability of MRI data. More generally, despite the PS used to make patients comparable, the level of evidence provided by our study is lower than that of a randomized clinical trial. Additionally, the lower age limit of 50 years is young in view of the available data on immunosenescence.⁴⁹ In particular, only 9 patients discontinued natalizumab and 11 patients discontinued fingolimod after age 60 years. Although the risk of relapse decreased linearly with age in our study

Figure 4. Time to Confirm Disability Progression in the High-Efficacy Therapy (HET) Treatment Discontinuation vs HET Continuation Groups After Propensity Score Matching



Rituximab and ocrelizumab were grouped together as anti-CD20 therapies. The shaded area indicates 95% CIs.

(~7% per year), we were unable to reliably estimate the risks associated with stopping these treatments after age 60 years and thus unable to determine whether the risk becomes very low at a certain age.

Conclusions

Our study suggests that in patients 50 years and older with nonactive MS, discontinuation of fingolimod and natalizumab significantly increased risk of relapse compared with continuing these treatments. Further studies are needed to identify the best therapeutic strategy: switching to an anti-CD20 therapy as in younger patients⁵⁰ or deescalation to an MET. On the contrary, we did not find a higher risk of relapse in the anti-CD20 therapy discontinuation group. The possibility of stopping anti-CD20 therapy without switching or with deescalation to an MET in older patients with MS must be investigated by studies with a longer follow-up.

ARTICLE INFORMATION

Accepted for Publication: January 5, 2024.

Published Online: March 25, 2024.
doi:10.1001/jamaneurol.2024.0395

Author Affiliations: Center for Clinical Investigation, INSERM U1434, Strasbourg, France (Jouvenot, de Seze, Collongues); Biopathology of Myelin, Neuroprotection and Therapeutic Strategy, INSERM U1119, Strasbourg, France (Jouvenot, de Seze, Kremer, Bigaut, Collongues); Department of Neurology, University Hospital of Rennes, Rennes, France (Courbon, Le Page, Michel, Edan, Kerbrat); University of Rennes, EHESP, CNRS,

INSERM, Arènes—UMR 6051, RSMS (Recherche sur les Services et Management en Santé)—U 1309, Rennes, France (Lefort); Université de Lyon, Université Claude Bernard, Lyon, France (Rollot, Casey, Vukusic); Department of Neurology, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Hospices Civils de Lyon, Sclérose en Plaques, Pathologies de la Myéline et Neuro-Inflammation, Bron, France (Rollot, Casey, Vukusic); Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Observatoire Français de La Sclérose en Plaques, INSERM 1028 and CNRS UMR 5292, Lyon, France (Rollot, Casey, Vukusic); Eugène Devic EDMUS Foundation Against Multiple Sclerosis, State-Approved Foundation, Bron, France

(Rollot, Casey, Vukusic); CIC-P 1414 INSERM, University Hospital of Rennes, Rennes, France (Le Page, Michel, Edan, Kerbrat); Department of Neurology, University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France (de Seze, Kremer, Bigaut, Collongues); Department of Neurology, Nancy University Hospital, Nancy, France (Mathey); Université de Lorraine, APEMAC, Nancy, France (Mathey); CRC-SEP, Department of Neurology, CHU de Toulouse, Toulouse, France (Ciron); Department of Neurology, CHU de Bordeaux, CIC Bordeaux CIC1401, Bordeaux, France (Ruet); Département de Neurologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, APHP, Centre de Ressources et de Compétences SEP, Paris,

France (Maillart); MS Unit, CHU de Montpellier, Montpellier, France (Labauge); CRC-SEP Lille, CHU Lille, Lille, France (Zephir); Department of Neurology, Fondation Rothschild, Paris, France (Papeix); Department of Neurology, MS Expert Centre, CHU de Caen, Caen, France (Defer); Neurology, UR2CA-URRIS, Centre Hospitalier Universitaire Pasteur2, Université Nice Côte d'Azur, Nice, France (Lebrun-Frenay); Department of Neurology, CHU de Dijon, Dijon, France (Moreau); Department of Neurology, CHU de Nantes, Nantes, France (Laplaud); Nantes Université, CHU Nantes, INSERM, CIC 14131413, Center for Research in Translational Immunology, UMR 1064, Nantes, France (Laplaud); Service de Neurologie, CHU de Besançon, Besançon, France (Berger); Department of Neurology, AP-HP, Saint-Antoine Hospital, Paris, France (Stankoff); Department of Neurology, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France (Clavelou); Department of Neurology, Nîmes University Hospital, Nîmes, France (Thouvenot); Hôpital de Poissy, Department of Neurology, Poissy, France (Heinzle); Service de Neurologie, APHM, Hôpital de la Timone, Pôle de Neurosciences Cliniques, Marseille, France (Pelletier); CHU d'Amiens, Department of Neurology, Amiens, France (Al-Khedr); CHU Grenoble Alpes, Department of Neurology, Neurology MS Clinic Grenoble, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France (Casez); CHU de Rouen, Department of Neurology, Rouen, France (Bourre); Department of Neurology, CHU de la Martinique, Fort-de-France, France (Cabrè); Department of Neurology, APHP, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France (Wahab); Department of Neurology, CHU de Limoges, Hôpital Dupuytren, Limoges, France (Magy); Department of Neurology, CHU de Saint-Étienne, Hôpital Nord, Saint-Étienne, France (Camdessanché); Department of Neurology, CHU de Tours, Hôpital Bretonneau, Tours, France (Doghri); Department of Neurology, CHU de Reims, CRC-SEP, Reims, France (Moulin); Hôpital Sud Francilien, Department of Neurology, Corbeil-Essonnes, France (Ben-Nasr); Department of Neurology, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France (Labeyrie); Department of Neurology, Hôpital Pierre Delafontaine, Centre Hospitalier de Saint-Denis, Saint-Denis, France (Hankiewicz); Department of Neurology, CHU La Milétrie, Hôpital Jean Bernard, Poitiers, France (Neau); Department of Neurology, CH de Pontoise, Hôpital René Dubos, Pontoise, France (Pottier); Department of Neurology, Centre Hospitalier de Versailles, Le Chesnay, France (Nifle); Department of Pharmacology, Addictology, Toxicology and Therapeutics, Strasbourg University, Strasbourg, France (Collongues); Empenn U1228, University of Rennes, Inria, CNRS, INSERM, IRISA UMR 6074, Rennes, France (Kerbrat).

Author Contributions: Drs Jouvenot and Kerbrat had full access to all of the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. Drs Jouvenot, Courbon, Collongues, and Kerbrat contributed equally to this work.

Concept and design: Courbon, Lefort, Rollot, Casey, Moreau, Laplaud, Pelletier, Collongues, Kerbrat. **Acquisition, analysis, or interpretation of data:** Jouvenot, Courbon, Lefort, Casey, Le Page, Michel, Edan, de Seze, Kremer, Bigaut, Vukusic, Mathey, Ciron, Ruet, Maillart, Labauge, Zephir, Papeix, Defer, Lebrun-Frenay, Laplaud, Berger, Stankoff, Clavelou, Thouvenot, Heinzle, Pelletier, Al-Khedr,

Casez, Bourre, Cabre, Wahab, Magy, Camdessanché, Doghri, Moulin, Ben-Nasr, Labeyrie, Hankiewicz, Neau, Pottier, Nifle, Collongues, Kerbrat.

Drafting of the manuscript: Courbon, Moreau, Pelletier, Ben-Nasr, Collongues, Kerbrat.

Critical review of the manuscript for important intellectual content: Jouvenot, Courbon, Lefort, Rollot, Casey, Le Page, Michel, Edan, de Seze, Kremer, Bigaut, Vukusic, Mathey, Ciron, Ruet, Maillart, Labauge, Zephir, Papeix, Defer, Lebrun-Frenay, Laplaud, Berger, Stankoff, Clavelou, Thouvenot, Heinzle, Al-Khedr, Casez, Bourre, Cabre, Wahab, Magy, Camdessanché, Doghri, Moulin, Labeyrie, Hankiewicz, Neau, Pottier, Nifle, Collongues, Kerbrat.

Statistical analysis: Jouvenot, Courbon, Lefort, Rollot, Collongues.

Obtained funding: Collongues.

Administrative, technical, or material support: Michel, Maillart, Labauge, Camdessanché, Collongues, Kerbrat.

Supervision: Edan, de Seze, Lebrun-Frenay, Moreau, Laplaud, Bourre, Magy, Collongues, Kerbrat.

Conflict of Interest Disclosures: Dr de Seze reported personal fees from Roche, Biogen, Novartis, Sanofi, Merck, Alexion, Horizon/Amgen, Sandoz, UCB, LFB, and Argenx outside the submitted work. Dr Bigaut reported personal fees from Biogen, Novartis, Roche, and Sanofi outside the submitted work. Dr Vukusic reported grants from Biogen, Merck, Novartis, Roche, and Sanofi as well as fees paid to her institution from Bristol Myers Squibb/Celgene and Sandoz outside the submitted work. Dr Mathey reported grants from Novartis, Biogen, Roche, Bayer, Actelion, Alexion, Teva, and Sanofi Genzyme during the conduct of the study. Dr Ciron reported personal fees from Biogen, from Novartis, Merck, Sanofi, and Roche outside the submitted work. Dr Ruet reported grants from Biogen, Roche, Sanofi Genzyme, and Bristol Myers Squibb; personal fees from Biogen, Sanofi Genzyme, and Merck; and nonfinancial support from Biogen, Novartis, and Merck outside the submitted work. Dr Maillart reported grants from Biogen as well as personal fees from Biogen, Roche, Sanofi Genzyme, Teva, Novartis, Merck, and Janssen outside the submitted work. Dr Papeix reported personal fees from Biogen during the conduct of the study as well as personal fees from Alexion outside the submitted work. Dr Defer reported personal fees from Roche, Novartis, Genzyme, Biogen, Bristol Myers Squibb, and Merck Serono outside the submitted work. Dr Laplaud reported grants from Roche, Fondation Association pour la Recherche Contre la Sclérose en Plaques, Fondation European Database for Multiple Sclerosis, and Association Nationale pour la Recherche as well as personal fees from Alexion, Biogen, Merck, Sanofi, Novartis, Bristol Myers Squibb, and Merck Sharp & Dohme outside the submitted work. Dr Berger reported personal fees from Biogen Idec, Novartis, and Merck outside the submitted work. Dr Stankoff reported grants from Roche, Novartis, and Merck as well as personal fees from Janssen, Merck, and Novartis outside the submitted work. Dr Thouvenot reported grants from Biogen, Novartis, and Merck as well as personal fees from Merck, Biogen, Novartis, Janssen, Sanofi, Roche, and Bristol Myers Squibb outside the submitted work. Dr Casez reported personal fees from Biogen, Roche, Novartis, and Merck during the conduct of the study. Dr Bourre

reported Alexion, Biogen, Merck, Novartis, Roche, Sanofi, Sandoz, Horizon, and Janssen outside the submitted work. Dr Wahab reported personal fees from Novartis, Merck, and Roche outside the submitted work. Dr Magy reported personal fees from Biogen, Novartis, Merck, Roche, and Sanofi outside the submitted work. Dr Doghri reported personal fees from Merck and Novartis as well as nonfinancial support from Merck, Sanofi, and Novartis outside the submitted work. Dr Collongues reported personal fees from Alexion, Biogen, Bristol Myers Squibb, Horizon Therapeutics, Merck, Novartis, Roche, and Sanofi outside the submitted work. No other disclosures were reported.

Funding/Support: Data collection was supported by a grant provided by the French State and handled by the Agence Nationale de la Recherche within the framework of the France 2030 program, under the reference ANR-10-COHO-002, Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP).

Role of the Funder/Sponsor: The funder had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

Group Information: The OFSEP Investigators appear in Supplement 2.

Data Sharing Statement: See Supplement 3.

Additional Contributions: We thank the Eugène Devic EDMUS Foundation against Multiple Sclerosis for support.

REFERENCES

1. He A, Merkel B, Brown JWL, et al; MSBase Study Group. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2020;19(4):307-316. doi:10.1016/S1474-4422(20)30067-3
2. Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, et al. Five years of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis: OPERA studies open-label extension. *Neurology*. 2020;95(13):e1854-e1867. doi:10.1212/WNL.00000000000010376
3. Chappuis M, Rousseau C, Bajeux E, et al. Discontinuation of second- versus first-line disease-modifying treatment in middle-aged patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2023;270(1):413-422. doi:10.1007/s00415-022-11341-2
4. Pantazou V, Pot C, Du Pasquier R, Le Goff G, Théaudin M. Recurrence of disease activity after fingolimod discontinuation in older patients previously stable on treatment. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;51:102918. doi:10.1016/j.msard.2021.102918
5. Prosperini L, Kinkel RP, Miravalle AA, Iaffaldano P, Fantaccini S. Post-natalizumab disease reactivation in multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12:1756286419837809. doi:10.1177/1756286419837809
6. O'Connor PW, Goodman A, Kappos L, et al. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;76(22):1858-1865. doi:10.1212/WNL.0b013e31821e7c8a
7. Kerbrat A, Le Page E, Leray E, et al. Natalizumab and drug holiday in clinical practice: an observational study in very active relapsing remitting multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci*. 2011;308(1-2):98-102. doi:10.1016/j.jns.2011.05.043

8. Killestein J, Vennegoor A, Strijbis EM, et al. Natalizumab drug holiday in multiple sclerosis: poorly tolerated. *Ann Neurol*. 2010;68(3):392-395. doi:10.1002/ana.22074
9. Frau J, Sormani MP, Signori A, et al; i-MuST Study Group. Clinical activity after fingolimod cessation: disease reactivation or rebound? *Eur J Neurol*. 2018;25(10):1270-1275. doi:10.1111/ene.13694
10. Havla JB, Pellkofer HL, Meinl I, Gerdes LA, Hohlfeld R, Kumpfel T. Rebound of disease activity after withdrawal of fingolimod (FTY720) treatment. *Arch Neurol*. 2012;69(2):262-264. doi:10.1001/archneurol.2011.1057
11. Hatcher SE, Waubant E, Nourbakhsh B, Crabtree-Hartman E, Graves JS. Rebound syndrome in patients with multiple sclerosis after cessation of fingolimod treatment. *JAMA Neurol*. 2016;0826. doi:10.1001/jamaneurol.2016.0826
12. Hakiki B, Portaccio E, Giannini M, Razzolini L, Pastò L, Amato MP. Withdrawal of fingolimod treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis: report of six cases. *Mult Scler*. 2012;18(11):1636-1639. doi:10.1177/135245851245473
13. Borealmalm M, Sundström P, Salzer J. Discontinuation and dose reduction of rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol*. 2021;268(6):2161-2168. doi:10.1007/s00415-021-10399-8
14. Juto A, Fink K, Al Nimer F, Piehl F. Interrupting rituximab treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: no evidence of rebound disease activity. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;37:101468. doi:10.1016/j.msard.2019.101468
15. Schwehr NA, Kuntz KM, Butler M, et al; BeAMS Study Group. Age-related decreases in relapses among adults with relapsing-onset multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2020;26(12):1510-1518. doi:10.1177/1352458519866613
16. Ahrweiler K, Rousseau C, Le Page E, et al. Decreasing impact of late relapses on disability worsening in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2020;26(8):924-935. doi:10.1177/1352458519848090
17. Koch MW, Mostert J, Greenfield J, Liu WQ, Metz L. Gadolinium enhancement on cranial MRI in multiple sclerosis is age dependent. *J Neurol*. 2020;267(9):2619-2624. doi:10.1007/s00415-020-09895-0
18. Tortorella C, Bellacosa A, Paolice D, et al. Age-related gadolinium-enhancement of MRI brain lesions in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2005;239(1):95-99. doi:10.1016/j.jns.2005.08.006
19. Weideman AM, Tapia-Maltos MA, Johnson K, Greenwood M, Bielekova B. Meta-analysis of the age-dependent efficacy of multiple sclerosis treatments. *Front Neurol*. 2017;8:577. doi:10.3389/fneur.2017.00577
20. Alping P, Askling J, Burman J, et al. Cancer risk for fingolimod, natalizumab, and rituximab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. 2020;87(5):688-699. doi:10.1002/ana.25701
21. Luna G, Alping P, Burman J, et al. Infection risks among patients with multiple sclerosis treated with fingolimod, natalizumab, rituximab, and injectable therapies. *JAMA Neurol*. 2020;77(2):184-191. doi:10.1001/jamaneurol.2019.3365
22. Grebeniucova E, Pruitt A. Infections in patients receiving multiple sclerosis disease-modifying therapies. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(11):88. doi:10.1007/s11910-017-0800-8
23. Miller AE. Switching or discontinuing disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis)*. 2016;22(3):851-863. doi:10.1212/CON.0000000000000327
24. Fagius J, Feresiadou A, Larsson EM, Burman J. Discontinuation of disease modifying treatments in middle aged multiple sclerosis patients. first line drugs vs natalizumab. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;12:82-87. doi:10.1016/j.msard.2017.01.009
25. Bsteh G, Feige J, Ehling R, et al. Discontinuation of disease-modifying therapies in multiple sclerosis—clinical outcome and prognostic factors. *Mult Scler*. 2017;23(9):1241-1248. doi:10.1177/1352458516675751
26. Yano H, Gonzalez C, Healy BC, Glanz BI, Weiner HL, Chitnis T. Discontinuation of disease-modifying therapy for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: effect on clinical and MRI outcomes. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;35:119-127. doi:10.1016/j.msard.2019.07.021
27. Olival GS, Cavenaghi VB, Serafim V, Thomaz RB, Tilbery CP. Medication withdrawal may be an option for a select group of patients in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(8):516-520. doi:10.1590/0004-282X201300081
28. Kaminsky AL, Omorou AY, Soudant M, et al. Discontinuation of disease-modifying treatments for multiple sclerosis in patients aged over 50 with disease inactivity. *J Neurol*. 2020;267(12):3518-3527. doi:10.1007/s00415-020-10029-9
29. Kister I, Spelman T, Alroughani R, et al; MSBase Study Group. Discontinuing disease-modifying therapy in MS after a prolonged relapse-free period: a propensity score-matched study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(10):1133-1137. doi:10.1136/jnnp-2016-313760
30. Lonergan R, Kinsella K, Duggan M, Jordan S, Hutchinson M, Tubridy N. Discontinuing disease-modifying therapy in progressive multiple sclerosis: can we stop what we have started? *Mult Scler*. 2009;15(12):1528-1531. doi:10.1177/1352458509351730
31. Birnbaum G. Stopping disease-modifying therapy in nonrelapsing multiple sclerosis: experience from a clinical practice. *Int J MS Care*. 2017;19(1):11-14. doi:10.7224/1537-2073.2015-032
32. Bonenfant J, Bajoux E, Deburghgraeve V, Le Page E, Edan G, Kerbrat A. Can we stop immunomodulatory treatments in secondary progressive multiple sclerosis? *Eur J Neurol*. 2017;24(2):237-244. doi:10.1111/ene.13181
33. Hua LH, Fan TH, Conway D, Thompson N, Kinzy TG. Discontinuation of disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis over age 60. *Mult Scler*. 2019;25(5):699-708. doi:10.1177/1352458518765656
34. Corboy JR, Fox RJ, Kister I, et al; DISCOMS Investigators. Risk of new disease activity in patients with multiple sclerosis who continue or discontinue disease-modifying therapies (DISCOMS): a multicentre, randomised, single-blind, phase 4, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2023;22(7):568-577. doi:10.1016/S1474-4422(23)00154-0
35. Vukusic S, Casey R, Rollot F, et al. Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP): a unique multimodal nationwide MS registry in France. *Mult Scler*. 2020;26(1):118-122. doi:10.1177/1352458518815602
36. Confavreux C, Compston DA, Hommes OR, McDonald WI, Thompson AJ, EDMUS, a European database for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(8):671-676. doi:10.1136/jnnp.55.8.671
37. The French Multiple Sclerosis Registry (OFSEP). ClinicalTrials.gov identifier: NCT02889965. Updated September 7, 2016. Accessed June 15, 2022. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02889965>
38. Thompson AJ, Barwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-173. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2
39. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):221-234. doi:10.1056/NEJMoa1601277
40. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):899-910. doi:10.1056/NEJMoa044397
41. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):387-401. doi:10.1056/NEJMoa0909494
42. Spelman T, Frisell T, Piehl F, Hillert J. Comparative effectiveness of rituximab relative to IFN-β or glatiramer acetate in relapsing-remitting MS from the Swedish MS Registry. *Mult Scler*. 2018;24(8):1087-1095. doi:10.1177/1352458517713668
43. Lu B. Propensity score matching with time-dependent covariates. *Biometrics*. 2005;61(3):721-728. doi:10.1111/j.1541-0420.2005.00356.x
44. Lefort M, Foucher Y, Lenain R, Vukusic S, Edan G, Leray E. Long-term effect of first-line injectable multiple sclerosis treatments: input of a time-dependent propensity score. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020;29(12):1680-1688. doi:10.1002/pds.5154
45. Plavina T, Muralidharan KK, Kuesters G, et al. Reversibility of the effects of natalizumab on peripheral immune cell dynamics in MS patients. *Neurology*. 2017;89(15):1584-1593. doi:10.1212/WNL.0000000000004485
46. Claverie R, Perriguet M, Rico A, et al. Efficacy of rituximab outlasts B-cell repopulation in multiple sclerosis: time to rethink dosing? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2023;10(5):e200152. doi:10.1212/NXI.0000000000000152
47. de Flon P, Gunnarsson M, Laurell K, et al. Reduced inflammation in relapsing-remitting multiple sclerosis after therapy switch to rituximab. *Neurology*. 2016;87(2):141-147. doi:10.1212/WNL.0000000000002832
48. Tremlett H, Zhao Y, Joseph J, Devonshire V; UBCMS Clinic Neurologists. Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(12):1368-1374. doi:10.1136/jnnp.2008.145805
49. Grebeniucova E, Berger JR. Immunosenescence: the role of aging in the predisposition to neuro-infectious complications arising from the treatment of multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(8):61. doi:10.1007/s11910-017-0771-9
50. Zhu C, Kalincik T, Horakova D, et al; MSBase Study Group. Comparison between dimethyl fumarate, fingolimod, and ocrelizumab after natalizumab cessation. *JAMA Neurol*. 2023;80(7):739-748. doi:10.1001/jamaneurol.2023.1542

3.2.1. Discussion méthodologique sur l'article

Un appariement sur la base d'un score de propension dynamique a été implémenté pour obtenir deux groupes de patients comparables à partir d'une baseline correspondant à l'arrêt du traitement pour les patients qui arrêtent et au temps d'appariement pour les patients qui poursuivent. Le modèle de score de propension dynamique était un modèle de Cox avec covariables dépendantes du temps. Les covariables sélectionnées dans ce premier modèle de Cox ont été des critères cliniques pertinents. Un modèle de survie comparant le délai jusqu'à première activité inflammatoire focale entre les patients du groupe ARRET et les patients du groupe POURSUITE a été utilisé car il s'agissait d'étudier s'il y avait moindre efficacité pharmacologique des HET avec l'âge et rémanence de l'effet des HET après leur arrêt. Les analyses de sensibilité consistent en d'autres modèles de survie utilisant d'autres outcomes comme la survenue d'une première poussée, la survenue d'une première activité inflammatoire à l'IRM ou la première aggravation du handicap. Ces analyses de sensibilité ont donné à peu près les mêmes résultats que les premières analyses de survie à l'exception de celles dont l'outcome étaient la première activité inflammatoire à l'IRM, du fait du suivi à l'imagerie relativement peu soutenu en France. Compte tenu de la perte d'informations importante du côté des patients POURSUITE du fait de l'appariement 1:1, un appariement 1:2 aurait pu être testé pour évaluer la robustesse des analyses. Le score de propension dynamique aurait aussi pu être utilisé pour une pondération au lieu d'un appariement pour éviter la perte d'information : il aurait consisté en un ajustement du poids des patients au cours de leur suivi en fonction de leur probabilité d'arrêter leur traitement à ces intervalles de temps de leur suivi en fonction de l'évolution des covariables d'intérêt.

3.3. Quelle stratégie thérapeutique en cas de LOMS ?

Introduction

Patients who develop multiple sclerosis (MS) after 50, called late onset MS (LOMS) represent approximately 5% of the total population of MS patients.¹ Among these patients, the F:H ratio tends to equalize and half of the patients enter the progressive phase of the disease. In 65% of cases, spinal cord is also affected and an EDSS score of 6 or higher was observed in approximately 20% of patients with onset after age 50 and 30% of patients with onset after 60. Overall, patients with LOMS appear to have a more guarded prognosis, with a higher residual EDSS score and may be candidates for being treated effectively with disease modifying treatments (DMT).²

In the vast majority of cases, randomized controlled trials in MS have not included LOMS.³ Escalation (initiation of moderately effective treatment or MET) and induction (initiation of highly effective treatment or HET) strategies have been analyzed in several cohorts and all show the benefit of rapid treatment with HETs at disease onset.⁴ However, to date only one study focused specifically on patients who developed MS after 50. In this MSBASE study, initiation of low-efficacy DMTs (interferons, glatiramer acetate and teriflunomide) were compared to moderate-high-efficacy DMTs.⁵ A reduction of relapse activity with these last DMTs was observed, with a trend to reduced confirmed disability progression. Results were consistent with a recent study performed by the same group in people with MS over age 60 and treated either by ocrelizumab or interferons/glatiramer acetate.⁶ It is important to acknowledge that both studies have several limitations that may affect the generalizability of their findings to standards of care in other countries, particularly the lack of MRI data, the selection of DMT groups, and the statistical model applied.

However, this therapeutic effect must be weighed against the toxicity of the immunosuppressants used and the immunosenescence process that occurs in advanced ages.⁷ Therefore, the benefit-risk ratio of MS DMT changes with age and natural progression of the disease.⁸⁻¹⁰ As a result, the management of patients over the age of 50 remains to be determined and varies between the desire to treat aggressively from the outset, as with younger patients, and the desire to avoid the adverse effects that are more common at this age. Finally, attempts to discontinue HET in this population usually result in a rapid recurrence of the disease.¹¹

The objective of this study was to evaluate the risk of inflammatory disease activity by retrospectively comparing two therapeutic strategies related to Escalation or induction. We sought to identify factors associated with inflammatory relapses and treatment-related complications.

Methods

Study design

This is an observational cohort study using data extracted in June 2025 from the French MS registry (database of the French Multiple Sclerosis Observatory [OFSEP]). The OFSEP database includes clinical and imaging data from 38 MS centers in France, collected during routine patient follow-up visits using dedicated software. All patients had given their written informed consent for their medical data to be used for research purposes. Data

confidentiality and security comply with the recommendations of the French Data Protection Authority (CNIL). This study followed the recommendations of the STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) guidelines for the publication of observational studies in epidemiology.

Population

Patients must have MS according to the 2017 criteria corresponding to relapsing-remitting MS (RRMS) or secondary progressive MS (SPMS), have developed RRMS after age 50, and have started their first DMT within two years of the onset of symptoms. This therapy may be a MET or HET. Patients with primary progressive multiple sclerosis (PPMS) at disease onset or without available clinical follow-up were excluded.

The Escalation group consists of patients who began with a therapeutic Escalation strategy, i.e., with a MET before a possible switch to a HET. The Induction group consists of patients who began with an induction strategy, i.e., directly with a HET.

Endpoints

The primary endpoint is the comparison of the time to onset of the first relapse between the Escalation and Induction groups. We will consider relapses to be episodes that have been clinically validated by the patient's neurologist and therefore entered into the EDMUS database.

The secondary endpoints are: the percentage of patients who experienced a clinical relapse at 1 year and 2 years, the percentage of patients with evidence of focal inflammation on MRI at 1 year and 2 years (new T2 lesion and/or gadolinium-enhancing lesion) in both groups, ARR at 1 year and 2 years in each group, time to first MRI activity (new T2 lesion and/or gadolinium-enhancing lesion), percentage of patients with disability progression measured by EDSS score at 1 year and 2 years in both groups. Disability progression will be defined as an increase in the EDSS score of 1 point if the EDSS score is 5.5 or less and 0.5 points if the score is greater than 5.5, the percentage of patients with progression independent of relapse activity (PIRA) as defined by the criteria published by Kappos et al in 2023, i.e. “Silent” progression not explained by the existence of inflammatory activity (occurring between relapses and/or in the absence of a relapse) assessed by EDSS and occurring at least 30 days before a relapse and 90 days after a relapse, the percentage of patients with relapse-associated progression (RAW), the percentage of patients with a transition to SPMS as defined according to the 2017 criteria, the time to disability increase as assessed by the EDSS score, the time to conversion into progressive form, the time to PIRA, the time to RAW, the time to discontinuation of treatment in each group, the reasons for discontinuation of DMT in each group and subgroup, including complications related to DMT, the reasons for discontinuation of DMT in each group and subgroup in the absence of relapses and inflammatory MRI activity, the percentage of patients switching to an HET in the Escalation group and the time to switch, the association between patients' initial characteristics (age, sex, time to initiation of DMT since the first symptom of MS, annualized relapse rate in the year prior to initiation of DMT, EDSS score) and the occurrence of inflammatory disease relapse in each group.

Statistical analyses

The variables constitute a set L of potential selection biases and/or confounding factors: age, gender, time to initiation of disease-modifying therapy since the first symptom of MS, number of relapses in the year before starting DMT, EDSS score, contrast on brain or spinal cord MRI within one year of inclusion, presence of spinal cord injury, effective treatment with HET or MET during follow-up, conversion to progressive form, occurrence of adverse effects.

An innovative statistical method will be used to accurately estimate the causal effect of treatment strategy considering a set of cofactors: double-robust method (DRM), which integrates G-computation and inverse probability of treatment weighting (IPTW). IPTW aims to manage indication biases affecting treatment: it requires proper specification of the working model explaining treatment allocation. G-computation aims to manage confounding factors affecting the outcome: it involves proper specification of the working model explaining the occurrence of the event. The causal effect of therapeutic strategy will be estimated using the final DRM in which the working model of G-computation is weighted by the weights from IPTW (i.e., estimating the causal effect with the G-computation model weighted by weights from propensity score model). The analyses and graphs were performed using the survival, survey, ggplot, mets, dbarts, RISCA, gc.survival, and aod packages.

Of the 93,680 patients in the OFSEP registry at the time of data extraction, 844 met the inclusion criteria. After exclusion of 7 patients with missing first treatment information, 837 patients were included in the final analysis. Among them, 680 (81.3%) were classified in the escalation group and 157 (18.7%) in the induction group (**Figure 1**).

Results

Baseline characteristics

Before adjustment, patients in the induction group exhibited higher disease activity at treatment initiation, including a higher annualized relapse rate (1.6 vs 1.3), higher disability levels, and a greater proportion of spinal cord lesions (≥ 2 lesions: 46.5% vs 30.3%) (**Table**).

The main sources of baseline imbalance prior to weighting were age (standardized mean differences (SMD) = 0.183), pre-treatment ARR (SMD = 0.493), baseline EDSS (SMD = 0.469), presence of focal inflammatory MRI activity (SMD = 0.276), and spinal cord involvement (SMD = 0.346) (**Supplementary data 1**).

After weighting, baseline characteristics were well balanced between groups. The mean age at baseline was 56 years, the median EDSS score was 2.3, and the median time from symptom onset to initiation of the first disease-modifying therapy was approximately 230 days.

Clinical outcomes during follow-up

During follow-up, patients in the escalation group experienced higher crude rates of inflammatory events compared with the induction group, including relapse at 1 year (19.0% vs 12.7%) and 2 years (26.0% vs 15.9%).

Similar patterns were observed for PIRA (37.1% vs 22.9%) and progression to a progressive disease course (13.5% vs 10.2%) (**Table**).

Treatment exposure and discontinuation

Treatment discontinuation was more frequent in the escalation group (63.8% vs 52.9%), as was switching between therapeutic classes (24.9% vs 14.0%). Median treatment duration was longer in the escalation group (988.9 vs 855.8 days) (**Supplementary data 2**).

Reasons for treatment discontinuation were frequently undocumented (41.3%). Among reported causes, intolerance (21.4%), lack of efficacy (17.7%), and planned discontinuation (8.8%) were the most common overall. Intolerance was more frequently reported in the escalation group, whereas planned discontinuation was more common in the induction group. Lack of efficacy was also more frequently reported in the escalation group (**Supplementary data 3**).

Across causal inference approaches, induction therapy was consistently associated with a lower risk of relapse compared with escalation therapy, although the magnitude of the effect varied by method. The unadjusted hazard ratio (HR) was 0.65 (95% CI, 0.46–0.91; $P = 0.01$) (**Figure 2A**). Similar estimates were observed after adjustment with IPTW (HR, 0.55; 95% CI, 0.37–0.81; $P = 0.003$) (**Figure 2B**), G-computation (HR, 0.53; 95% CI, 0.42–0.68; $P < 0.001$) (**Figure 2C**), and DRM (HR, 0.56; 95% CI, 0.42–0.75; $P < 0.001$) (**Figure 2D**). The risk of MRI inflammatory activity was lower in the Escalation group (HR, 0.63; 95% CI, 0.42–0.95; $p = 0.027$) (**Figure 3A**).

There were no significant differences between groups in the risk of disability worsening (HR, 0.89; 95% CI, 0.61–1.31; $p = 0.559$) (**Figure 3B**) or PIRA (HR, 0.87; 95% CI, 0.57–1.31; $p = 0.502$) (**Figure 3C**). The risk of RAW was also comparable, with wide confidence intervals reflecting limited precision (HR, 0.72; 95% CI, 0.20–2.57; $p = 0.617$) (**Figure 3D**). Finally, no significant difference was observed in the risk of conversion to a progressive phenotype between strategies (HR, 0.82; 95% CI, 0.43–1.54; $p = 0.530$) (**Figure 3E**).

Subgroup analyses within induction strategy group showed time to first relapse was significantly longer with anti-CD20 therapies compared with anti-trafficking treatments (HR 0.18; 95% CI 0.06–0.50; $p = 0.001$) (**Figure 4A**). There was no significant difference between subgroups in the risk MRI inflammatory activity (HR 0.37; 95% CI 0.13–1.05; $p = 0.062$) (**Figure 4B**). There were no significant difference between subgroups in the risk of disability worsening (HR 0.89; 95% CI 0.39–2.03; $p = 0.785$), (**Figure 4C**) or PIRA (HR 0.98; 95% CI 0.41–2.34; $p = 0.963$) (**Figure 4D**) or RAW (HR 0.4; 95% CI 0.04–4.38; $p = 0.454$) (**Figure 4E**). No significant difference was observed in the risk of conversion to a progressive phenotype between subgroups (HR 1.2; 95% CI 0.38–3.8; $p = 0.751$) (**Figure 4F**).

Multivariate models assessing the risk of relapse in patients in both groups were adjusted for baseline patient characteristics. In the Escalation group, baseline age (HR, 0.95; 95% CI, 0.91–0.99, $p = 0.006$) and EDSS at diagnosis (HR, 1.19; 95% CI 1.10–1.29, $p < 0.001$) were significant in the multivariate model (**Supplementary**

data 4). In the Induction group, only time from diagnosis to first treatment onset (HR, 2.12; 95% CI 0.99-4.55, $p = 0.053$) showed a trend in the multivariate model (**Supplementary data 5**).

Discussion

In this large observational cohort of patients with LOMS, initiation of treatment with a HET was associated with a clinically and radiologically meaningful reduction in inflammatory disease activity compared with the initiation of a MET. This effect was robust across multiple causal inference approaches, including IPTW, G-computation, and DRM, all of which yielded concordant estimates of a lower relapse risk in the induction strategy group. The benefit appeared to persist over time and was particularly evident beyond the first two years of follow-up, suggesting sustained control of inflammatory activity. Treatment tolerance was overall favorable, with fewer discontinuations due to intolerance or lack of efficacy in the induction strategy group, whereas discontinuations in this group were more often planned.

The internal validity of these findings is strengthened by the use of advanced causal inference methods designed to address indication and confounding biases inherent to observational data. Both IPTW and G-computation are widely used methods in the literature. Each method has limitations when used alone: IPTW is sensitive to misspecification of the treatment model, whereas G-computation depends on correct specification of the outcome model. The DRM, combining propensity score weighting and outcome modeling, provides unbiased estimates if at least one of the underlying models is correctly specified. In addition, key baseline covariates, including age, EDSS score, and relapse activity, were well balanced after weighting, supporting the comparability of treatment groups. A 2020 study conducted by the Department of Biostatistics at the University of Nantes compared the two approaches by simulating a survival situation with various right censoring rates. Both approaches yielded unbiased estimates, but G-computation was associated with greater statistical power.¹² However, the advantage of DRM is that it provides better inference than the two methods taken separately.¹³

Despite this clear effect on inflammatory outcomes, no significant impact was observed on disability progression, including confirmed EDSS worsening, PIRA, RAW, or conversion to a progressive phenotype. Ongoing analyses by therapeutic class suggest heterogeneity among HET, with a signal in favor of anti-CD20 therapies over natalizumab or S1P modulators on inflammatory activity, although their effect on long-term disability remains to be determined.

These findings are consistent with prior observational studies, which report reduced inflammatory activity with more effective therapies but no clear benefit on disability progression in older populations.^{2, 5} Several non-mutually exclusive mechanisms may account for this apparent dissociation. First, progression in LOMS may be driven more by neurodegenerative processes that are less responsive to anti-inflammatory therapies. Second, the study population had relatively favorable baseline characteristics, including older age at onset and low initial relapse severity, which may have limited the detectable impact on disability outcomes. Finally, the EDSS may

have limited specificity for detecting clinically meaningful disability changes in older patients with MS. In particular, scores ≥ 3 are frequently observed in otherwise healthy individuals over 70 years of age, which has led to the development of age-adjusted approaches to disability assessment, such as the Age-Related Multiple Sclerosis Severity Score.^{14, 15} Age and baseline EDSS were identified as key factors associated with relapse risk. Increasing age appeared to be protective, whereas higher EDSS at diagnosis was associated with increased risk, consistent with prior studies.¹⁶

Several limitations are inherent to the retrospective design of this study, including missing data, particularly for MRI and EDSS assessments, and a high proportion of undocumented reasons for treatment discontinuation. In addition, a potential follow-up bias cannot be excluded, as patients receiving HET may have been monitored more closely, increasing the likelihood of detecting clinical or radiological disease activity. However, such differential surveillance would be expected to bias results in favor of detecting more events in this group; therefore, it would not account for the absence of a detrimental effect observed in our analyses.

Conclusions

An induction strategy was associated with a lower risk of inflammatory disease activity compared with an escalation approach in patients with LOMS, without a corresponding effect on disability progression. In this population, anti-CD20 treatments seem to be more effective on inflammation than scavengers' approach with natalizumab or fingolimod. These findings support early use of HET to control inflammation in this population, while underscoring the need for more sensitive outcome measures and a better understanding of progression mechanisms. The use of causal inference methods strengthens the validity of these results and highlights their relevance for real-world therapeutic decision-making.

References

1. Naseri A, Nasiri E, Sahraian MA, Daneshvar S, Talebi M. Clinical Features of Late-Onset Multiple Sclerosis: a Systematic Review and Meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2021;50:102816.
2. Robin C, Rollot F, Lefort M, et al. Use of Disease-Modifying Therapies in Patients With Late-Onset Multiple Sclerosis. *Neurology* 2025;105:e213744.
3. Vaughn CB, Jakimovski D, Kavak KS, et al. Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations. *Nat Rev Neurol* 2019;15:329-342.
4. Brown JW, Coles A, Horakova D, et al. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA* 2019;321:175-187.
5. Foong YC, Merlo D, Gresle M, et al. Moderate-high efficacy disease-modifying therapies reduce relapse risk in late-onset multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2025;97:50-58.
6. al. Fe. Comparing ocrelizumab to interferon/glatiramer acetate in people with multiple sclerosis over age 60. *ECTRIMS* 2023.
7. Tremlett H, Zhao Y, Joseph J, Devonshire V, Neurologists UC. Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1368-1374.
8. He A, Merkel B, Brown JW, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol* 2020;19:307-316.
9. Prosperini L, Haggiag S, Tortorella C, Galgani S, Gasperini C. Age-related adverse events of disease-modifying treatments for multiple sclerosis: A meta-regression. *Mult Scler* 2021;27:1391-1402.
10. Weideman AM, Tapia-Maltos MA, Johnson K, Greenwood M, Bielekova B. Meta-analysis of the Age-Dependent Efficacy of Multiple Sclerosis Treatments. *Front Neurol* 2017;8:577.
11. Jouvenot. G, Courbon. G, Lefort. M, et al. Effects of High-Efficacy Therapy Discontinuation vs Continuation in Patients with Non-Active Multiple Sclerosis Aged Over 50. *JAMA Neurol* 2024;In press.
12. Chatton A, Borgne FL, Leyrat C, Foucher Y. G-computation and doubly robust standardisation for continuous-time data: A comparison with inverse probability weighting. *Stat Methods Med Res* 2022;31:706-718.
13. Nguyen TL, Collins GS, Spence J, et al. Comparison of the ability of double-robust estimators to correct bias in propensity score matching analysis. A Monte Carlo simulation study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26:1513-1519.
14. Lynch S, Baker S, Nashatizadeh M, Thuringer A, Thelen J, Bruce J. Disability measurement in Multiple Sclerosis patients 55 years and older: What is the Expanded Disability Status Scale really telling clinicians? *Mult Scler Relat Disord* 2021;49:102724.
15. Manouchehrinia A, Westerlind H, Kingwell E, et al. Age Related Multiple Sclerosis Severity Score: Disability ranked by age. *Mult Scler* 2017;23:1938-1946.

16. Jouvenot G, Courbon G, Lefort M, et al. High-Efficacy Therapy Discontinuation vs Continuation in Patients 50 Years and Older With Nonactive MS. *JAMA Neurol* 2024.

Figures legends

Table. Descriptive table of the sample. Abbreviations : ARR, annualized relapse rate ; EDSS, Expanded Disability Status Scale ; IQR, Interquartile range ; MRI, magnetic resonance imaging, PIRA, progression independent of relapse activity, RAW, relapse-associated worsening ; RR, relapsing-remitting ; SP, secondary progressive.

Figure 1. Flowchart of the study. Abbreviation : EDMUS, European Database for Multiple Sclerosis.

Figure 2. Time to first relapse in Escalation vs Induction strategy group without causal methods (A), with IPTW (B), G-computation (C) and DRM (D). Abbreviations : CI, confidence interval ; DRM, double-robust method ; HR, hazard ratio ; IPTW, inverse probability of treatment weighting.

Figure 3. Time to first inflammatory activity (A), disability worsening (B), PIRA (C), RAW (D) and conversion to a progressive phenotype (E) in Escalation vs Induction strategy group. Abbreviations : HR, hazard ratio ; MRI, magnetic resonance imaging ; PIRA, progression independent of relapse activity ; RAW, relapse-associated worsening.

Figure 4. Time to first relapse (A), inflammatory activity (B), disability worsening (C), PIRA (D), RAW (E) and conversion to a progressive phenotype (F) in anti-CD20 therapies vs with anti-trafficking treatments subgroups within Induction strategy group. Abbreviations : HR, hazard ratio ; MRI, magnetic resonance imaging ; PIRA, progression independent of relapse activity ; RAW, relapse-associated worsening.

Supplementary data 1. Patient characteristics before and after IPTW weighting via SMD. Abbreviations : ARR, annualized relapse rate ; EDSS, Expanded Disability Status Scale; IPTW, inverse probability of treatment weighting ; MRI, magnetic resonance imaging ; SD, standard deviation ; SMD, standardized mean differences ; SP, secondary progressive.

Supplementary data 2. Descriptive table of secondary endpoints concerning changes in therapeutic management. Abbreviations : MET, Medium-Efficacy Treatment ; HET, high-efficacy treatment.

Supplementary data 3. Descriptive table of secondary endpoints concerning reasons for discontinuation of background therapy in each group. Abbreviations : DMT, disease modifying therapies ; MRI, magnetic resonance imaging.

Supplementary data 4. Factors associated with relapses in the Escalation group. Abbreviations : ARR, annualized relapse rate ; CI, confidence interval ; EDSS, Expanded Disability Status Scale ; HR, hazard ratio; MRI, magnetic resonance imaging ; RR, relapsing-remitting ; SP, secondary progressive.

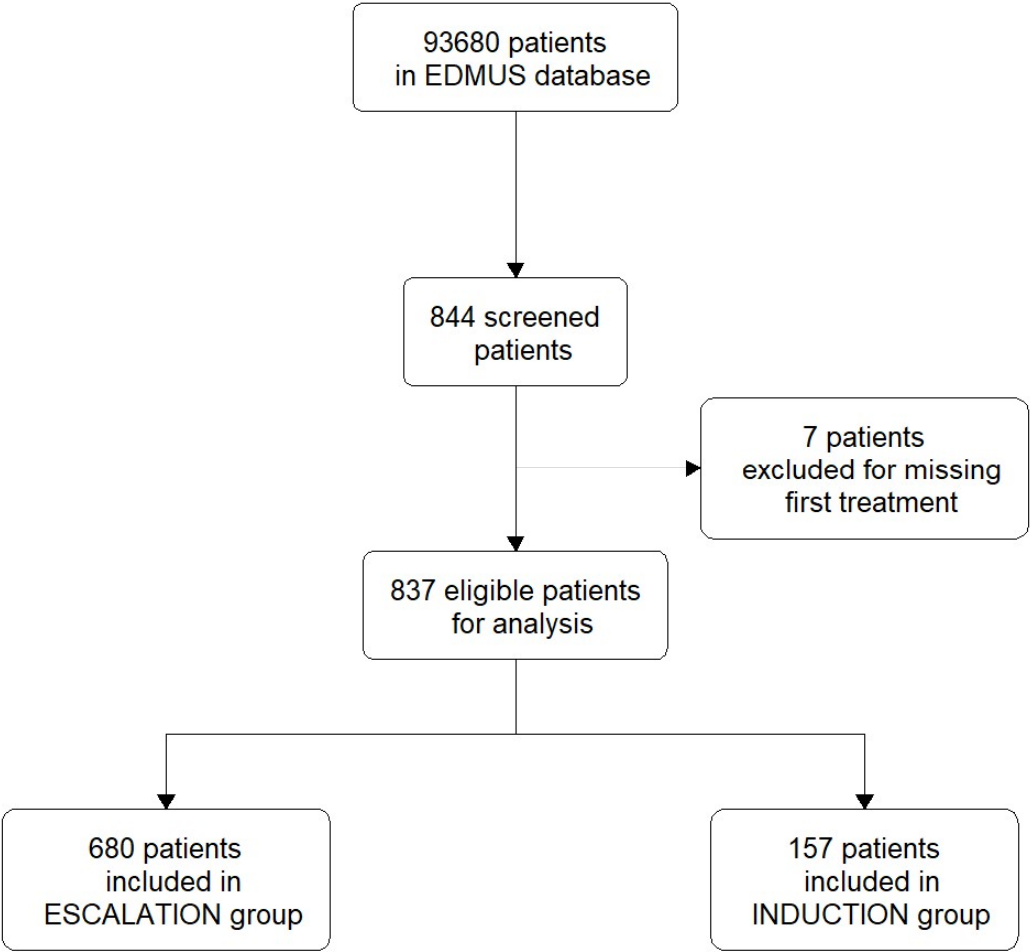
Supplementary data 5. Factors associated with relapses in the Induction group. Abbreviations : ARR, annualized relapse rate ; CI, confidence interval ; EDSS, Expanded Disability Status Scale ; HR, hazard ratio; MRI, magnetic resonance imaging ; RR, relapsing-remitting ; SP, secondary progressive.

Table. Descriptive table of the sample.

		Escalation n = 680 (81.2 %)	Induction n = 157 (18.8 %)	Overall population n = 837
Age at baseline (years)	Mean (std)	55.5 (4.2)	56.3 (4.9)	55.7 (4.4)
Sex	Female	483 (71.0 %)	113 (72.0 %)	596 (71.2 %)
	Male	197 (29.0 %)	44 (28.0 %)	241 (28.8 %)
Disease phenotype at baseline	RR	588 (86.5 %)	141 (89.8 %)	729 (87.1 %)
	SP	92 (13.5 %)	16 (10.2 %)	108 (12.9 %)
Time to first treatment onset (days)	Median [IQR]	233.0 [122.0 - 384.2]	226.0 [146.0 - 355.0]	232.0 [127.0 - 379.0]
ARR during year before baseline	Mean (std)	1.3 (0.5)	1.6 (0.7)	1.3 (0.6)
EDSS at diagnosis	Mean (std)	2.2 (1.6)	3.0 (1.9)	2.3 (1.7)
Spinal cord or brain MRI activity during year before baseline	No	519 (76.3 %)	120 (76.4 %)	639 (76.3 %)
	Yes	161 (23.7 %)	37 (23.6 %)	198 (23.7 %)
Presence of spinal cord lesion(s)	No lesion	352 (51.8 %)	59 (37.6 %)	411 (49.1 %)
	1 lesion	122 (17.9 %)	25 (15.9 %)	147 (17.6 %)
	2 lesions and more	206 (30.3 %)	73 (46.5 %)	279 (33.3 %)
Follow-up duration (years)	Mean (std)	6.8 (4.3)	4.8 (3.5)	6.5 (4.3)
Patients with relapse during year before baseline	No	551 (81.0 %)	137 (87.3 %)	688 (82.2 %)
	Yes	129 (19.0 %)	20 (12.7 %)	149 (17.8 %)
Patients with relapse during 2 years after baseline	No	503 (74.0 %)	132 (84.1 %)	635 (75.9 %)
	Yes	177 (26.0 %)	25 (15.9 %)	202 (24.1 %)
Patients with evidence of focal inflammation on MRI at 1 year after baseline	No	600 (88.2 %)	137 (87.3 %)	737 (88.1 %)
	Yes	80 (11.8 %)	20 (12.7 %)	100 (11.9 %)
Patients with evidence of focal inflammation on MRI at 2 years after baseline	No	544 (80.0 %)	128 (81.5 %)	672 (80.3 %)
	Yes	136 (20.0 %)	29 (18.5 %)	165 (19.7 %)
ARR 1 year after baseline	Mean (std)	0.048 (0.16)	0.037 (0.13)	0.046 (0.16)
ARR 2 years after baseline	Mean (std)	0.074 (0.2)	0.047 (0.16)	0.069 (0.19)
Patients with disability progression 1 year after baseline	No	611 (89.9 %)	136 (86.6 %)	747 (89.2 %)
	Yes	69 (10.1 %)	21 (13.4 %)	90 (10.8 %)
Patients with disability progression 2 years after baseline	No	561 (82.5 %)	127 (80.9 %)	688 (82.2 %)
	Yes	119 (17.5 %)	30 (19.1 %)	149 (17.8 %)
Presence of PIRA in follow-up	No	428 (62.9 %)	121 (77.1 %)	549 (65.6 %)
	Yes	252 (37.1 %)	36 (22.9 %)	288 (34.4 %)
Presence of RAW in follow-up	No	556 (81.8 %)	125 (79.6 %)	681 (81.4 %)
	Yes	124 (18.2 %)	32 (20.4 %)	156 (18.6 %)
Progressive phase onset	No	588 (86.5 %)	141 (89.8 %)	729 (87.1 %)
	Yes	92 (13.5 %)	16 (10.2 %)	108 (12.9 %)

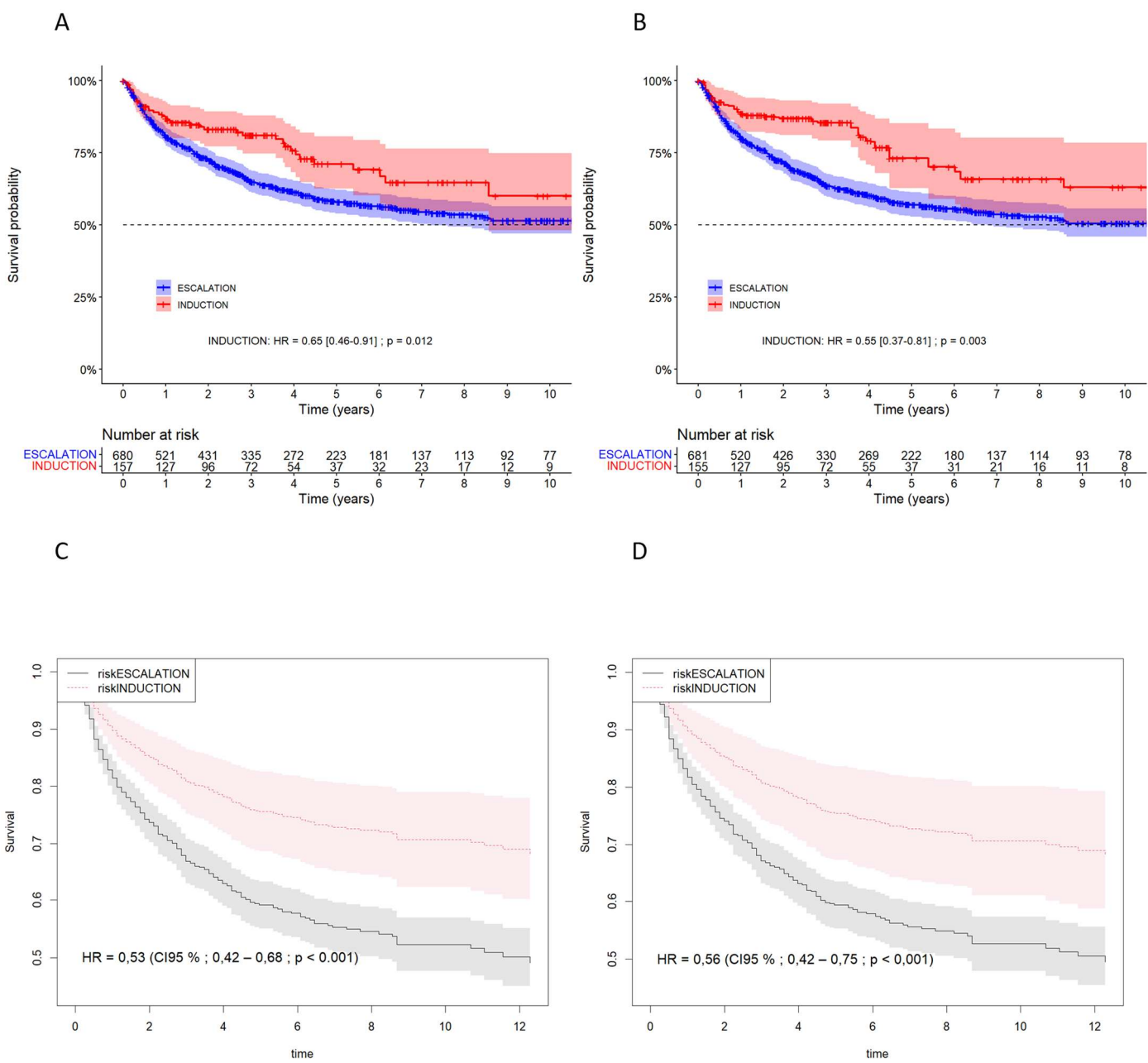
Abbreviations : ARR, annualized relapse rate ; EDSS, Expanded Disability Status Scale ; IQR, Interquartile range ; MRI, magnetic resonance imaging ; PIRA, progression independent of relapse activity ; RAW, relapse-associated worsening ; RR, relapsing-remitting ; SP, secondary progressive.

Figure 1. Flowchart of the study.



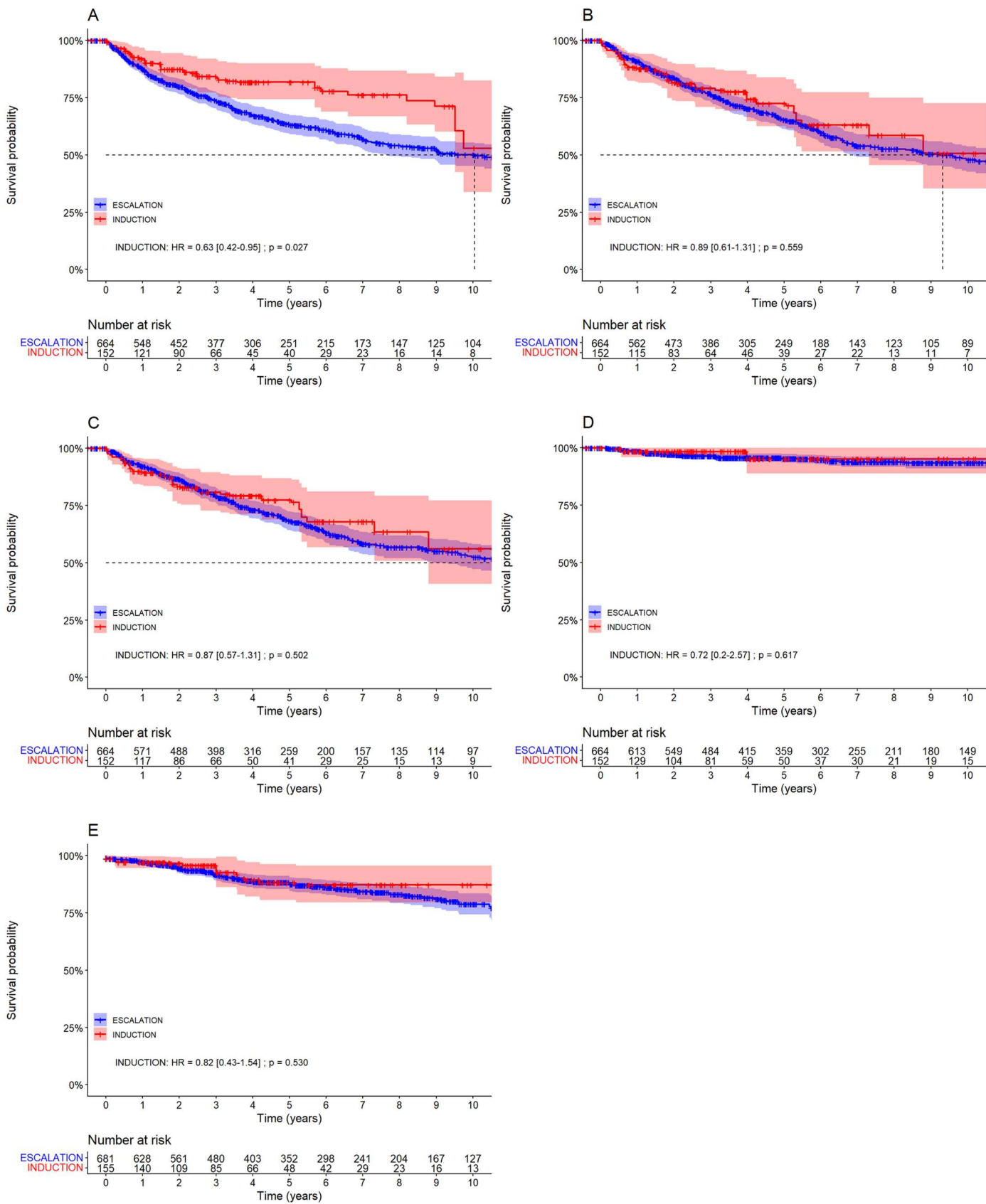
Abbreviation : EDMUS, European Database for Multiple Sclerosis.

Figure 2. Time to first relapse in Escalation vs Induction strategy group without causal methods (A), with IPTW (B), G-computation (C) and DRM (D).



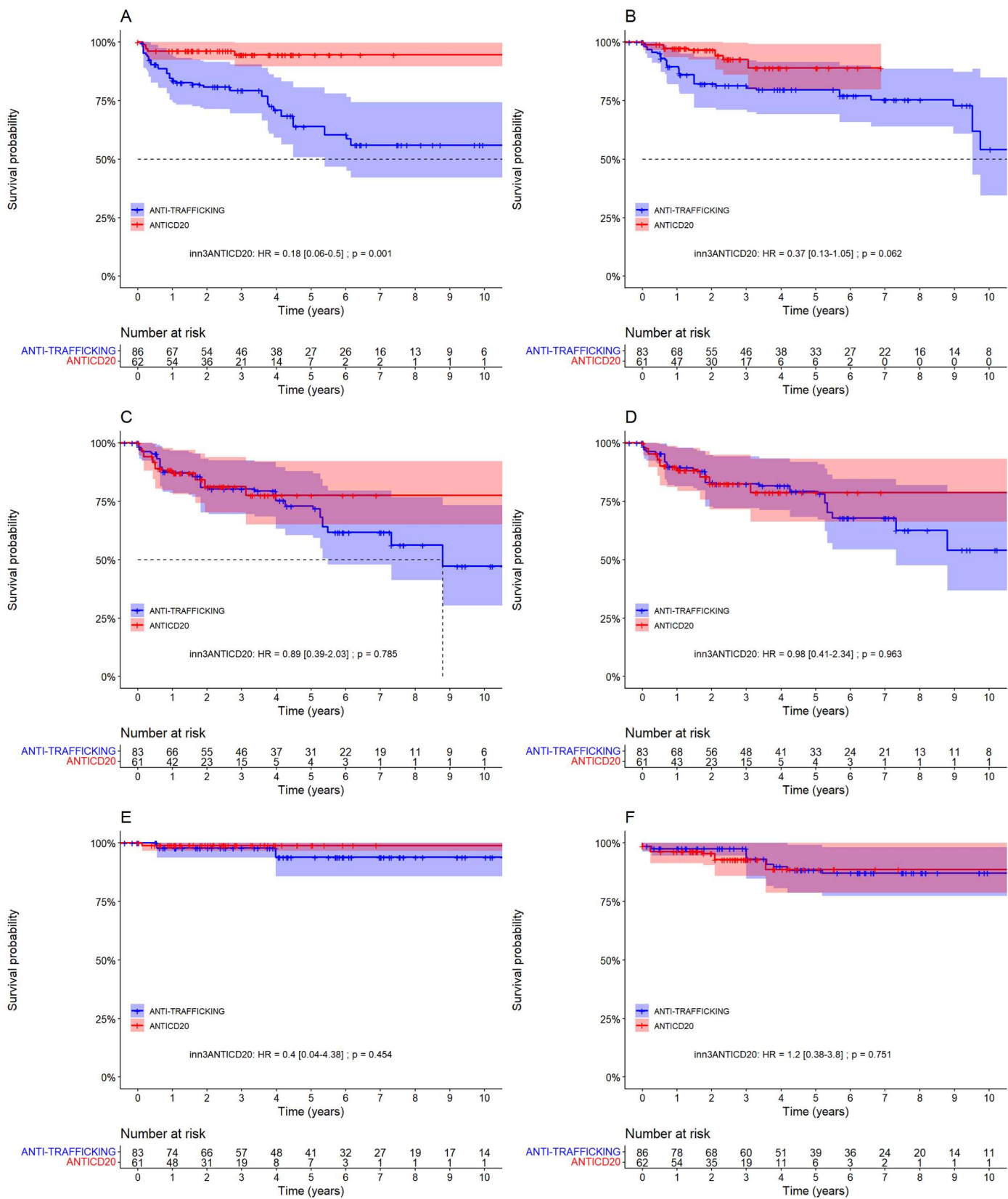
Abbreviations : CI, confidence interval ; DRM, double-robust method ; HR, hazard ratio ; IPTW, inverse probability of treatment weighting.

Figure 3. Time to first MRI inflammatory activity (A), disability worsening (B), PIRA (C), RAW (D) and conversion to a progressive phenotype (E) in Escalation vs Induction strategy group.



Abbreviations : HR, hazard ratio ; MRI, magnetic resonance imaging ; PIRA, progression independent of relapse activity ; RAW, relapse-associated worsening.

Figure 4. Time to first relapse (A), MRI inflammatory activity (B), disability worsening (C), PIRA (D), RAW (E) and conversion to a progressive phenotype (F) in anti-CD20 therapies vs with anti-trafficking treatments subgroups within Induction strategy group.



Abbreviations : HR, hazard ratio ; MRI, magnetic resonance imaging ; PIRA, progression independent of relapse activity ; RAW, relapse-associated worsening.

Supplementary data 1. Patient characteristics before and after IPTW weighting via SMD.

	Before ponderation			After ponderation		
	Escalation n = 680.00	Induction n = 157.00	SMD (%)	Escalation n = 681.22	Induction n = 155.28	SMD (%)
Age at baseline, mean (SD)	55.50 (4.23)	56.34 (4.88)	0.183	55.71 (4.38)	55.73 (4.42)	0.006
Sex (Male)	197.0 (29.0)	44.0 (28.0)	0.021	199.2 (29.2)	36.9 (23.8)	0.125
Disease phenotype at baseline (SP)	12.0 (1.8)	5.0 (3.2)	0.092	13.4 (2.0)	2.6 (1.7)	0.024
Cancer presence (Yes)	67.0 (9.9)	19.0 (12.1)	0.072	73.1 (10.7)	16.5 (10.6)	0.003
Time between diagnosis and baseline (years), mean (SD)	0.74 (0.50)	0.73 (0.45)	0.004	0.74 (0.49)	0.68 (0.46)	0.121
ARR in the year prior to baseline, mean (SD)	1.27 (0.53)	1.58 (0.71)	0.493	1.33 (0.59)	1.35 (0.58)	0.038
EDSS at baseline, mean (SD)	2.17 (1.61)	3.00 (1.91)	0.469	2.34 (1.69)	2.39 (1.74)	0.030
Spinal cord or brain MRI activity during year before baseline			0.276			0.090
Unknown	95.0 (14.0)	13.0 (8.3)		90.3 (13.3)	25.1 (16.1)	
No	257.0 (37.8)	48.0 (30.6)		247.0 (36.3)	51.8 (33.3)	
Yes	328.0 (48.2)	96.0 (61.1)		343.9 (50.5)	78.4 (50.5)	
Presence of spinal cord lesion(s)			0.346			0.049
Unknown	122.0 (17.9)	25.0 (15.9)		118.9 (17.5)	27.6 (17.8)	
No lesion	206.0 (30.3)	73.0 (46.5)		228.2 (33.5)	51.8 (33.4)	
1 lesion	102.0 (15.0)	16.0 (10.2)		95.2 (14.0)	19.3 (12.4)	
2 lesions and more	250.0 (36.8)	43.0 (27.4)		239.0 (35.1)	56.6 (36.4)	

Abbreviations : ARR, annualized relapse rate ; EDSS, Expanded Disability Status Scale; IPTW, inverse probability of treatment weighting ; MRI, magnetic resonance imaging ; SD, standard deviation ; SMD, standardized mean differences ; SP, secondary progressive.

Supplementary data 2. Descriptive table of secondary endpoints concerning changes in therapeutic management.

		Escalation n = 680 (81.2 %)	Induction n = 157 (18.8 %)	Overall population n = 837
First treatment withdrawal	Stopped	434 (63.8 %)	83 (52.9 %)	517 (61.8 %)
	Ongoing	246 (36.2 %)	74 (47.1 %)	320 (38.2 %)
Time to first treatment withdrawal (days)	Mean (std)	988.9 (999.4)	855.8 (959.7)	967.5 (993.4)
Presence of a switch to another therapeutic class	NO SWITCH	509 (74.9 %)	134 (85.4 %)	643 (76.8 %)
	HET	169 (24.9 %)	ø	169 (20.2 %)
	MET	ø	22 (14.0 %)	22 (2.6 %)
	OTHER	2 (0.3 %)	1 (0.6 %)	3 (0.4 %)
Time to switch to another therapeutic class (years)	N	171	23	194
	Mean (std)	3.4 (2.7)	1.5 (1.5)	3.1 (2.7)
Presence of a switch to a second molecule	NO SWITCH	336 (49.4 %)	97 (61.8 %)	433 (51.7 %)
	MET	216 (31.8 %)	19 (12.1 %)	235 (28.1 %)
	HET	126 (18.5 %)	40 (25.5 %)	166 (19.8 %)
	OTHER	2 (0.3 %)	1 (0.6 %)	3 (0.4 %)
Time to switch to a second molecule (years)	N	344	60	404
	Mean (std)	2.7 (2.4)	2.1 (2.0)	2.6 (2.4)

Abbreviations : MET, Medium-Efficacy Treatment ; HET, high-efficacy treatment.

Supplementary data 3. Descriptive table of secondary endpoints concerning reasons for discontinuation of background therapy in each group.

		Escalation n = 680 (81.2 %)	Induction n = 157 (18.8 %)	Overall population n = 837
DMT withdrawal reason	Intolerances	163 (24.0 %)	16 (10.2 %)	179 (21.4 %)
	Lack of efficacy	138 (20.3 %)	10 (6.4 %)	148 (17.7 %)
	Scheduled withdrawal	40 (5.9 %)	34 (21.7 %)	74 (8.8 %)
	Personnal choice	42 (6.2 %)	6 (3.8 %)	48 (5.7 %)
	Other reason	17 (2.5 %)	10 (6.4 %)	27 (3.2 %)
	Serious adverse event	11 (1.6 %)	4 (2.5 %)	15 (1.8 %)
	Unknown	269 (39.6%)	77 (49.0 %)	346 (41.3 %)
DMT withdrawal reason without relapse or MRI activity	Scheduled withdrawal	39 (6.6 %)	32 (21.3 %)	32 (21.3 %)
	Intolerances	148 (24.9 %)	16 (10.7 %)	16 (10.7 %)
	Other reason	15 (2.5 %)	10 (6.7 %)	10 (6.7 %)
	Lack of efficacy	83 (13.9 %)	6 (4.0 %)	6 (4.0 %)
	Personnal choice	42 (7.1 %)	5 (3.3 %)	5 (3.3 %)
	Serious adverse event	11 (1.8 %)	4 (2.7 %)	4 (2.7 %)
	Unknown	257 (40.0 %)	77 (49.3 %)	77 (49.3 %)

Abbreviations : DMT, disease modifying therapies ; MRI, magnetic resonance imaging.

Supplementary data 4. Factors associated with relapses in the Escalation group.

	Study population	Univariate (95%CI)	HR	P-value	Multivariate (95%CI)	HR	P-value
Age at baseline - per 1 year	681.2	0.97 [0.94-1.00]		0.080	0.95 [0.91-0.99]		0.006
Sex							
Female	482.0		1			1	
Male	199.2	1.11 [0.85-1.45]		0.432			
Disease phenotype at diagnosis							
RR	667.8		1			1	
SP	13.4	0.22 [0.03-1.70]		0.146	0.14 [0.01-1.27]		0.080
Time from diagnosis to first treatment onset	681.2	0.99 [0.78-1.26]		0.935			
ARR during year prior to baseline	681.2	1.29 [0.99-1.69]		0.064	1.22 [0.94-1.59]		0.128
EDSS prior to baseline	681.2	1.17 [1.08-1.26]		<0.001	1.19 [1.10-1.29]		<0.001
MRI activity before baseline							
Unknown	90.3		1			1	
No	247.0	0.64 [0.45-0.91]			0.91 [0.60-1.37]		
Yes	343.9	0.72 [0.51-1.01]		0.043	1.03 [0.70-1.52]		0.659
Presence of spinal cord lesions							
Unknown	118.9		1			1	
No	228.2	0.59 [0.40-0.88]			0.70 [0.46-1.06]		
1 lesion	95.2	0.66 [0.46-0.95]			0.74 [0.50-1.08]		
2 lesions or more	239.0	0.83 [0.62-1.11]		0.022	0.86 [0.63-1.18]		0.252

Abbreviations : ARR, annualized relapse rate ; CI, confidence interval ; EDSS, Expanded Disability Status Scale ; HR, hazard ratio; MRI, magnetic resonance imaging ; RR, relapsing-remitting ; SP, secondary progressive.

Supplementary data 5. Factors associated with relapses in the Induction group.

	Study population	Univariate (95%CI)	HR	P-value	Multivariate (95%CI)	HR	P-value
Age at baseline							
- per 1 year	155.3	1.02 [0.93-1.12]		0.650			
Sex							
Female	118.4		1				
Male	36.9	1.06 [0.49-2.26]		0.883			
Disease phenotype at diagnosis							
RR	152.7		1				
SP	2.6	1.63 [1.29-9.21]		0.583			
Time from diagnosis to first treatment onset	155.3	2.05 [1.03-4.06]		0.040	2.12 [0.99-4.55]		0.053
ARR during year prior to baseline	155.3	1.26 [0.72-2.22]		0.417			
EDSS prior to baseline	155.3	1.20 [1.01-1.42]		0.033	1.15 [0.94-1.39]		0.169
MRI activity before baseline							
Unknown	25.1		1				
No	51.8	1.31 [0.32-5.30]			1.21 [0.29-5.02]		
Yes	78.4	0.86 [0.22-3.40]		0.554	1.16 [0.30-4.49]		0.967
Presence of spinal cord lesions							
Unknown	27.6		1				
No	51.8	0.87 [0.26-2.95]			0.85 [0.24-3.05]		
1 lesion	19.3	1.82 [0.71-4.67]			1.54 [0.59-4.00]		
2 lesions or more	56.6	0.59 [0.23-1.50]		0.108	0.48 [0.20-1.17]		0.145

Abbreviations : ARR, annualized relapse rate ; CI, confidence interval ; EDSS, Expanded Disability Status Scale ; HR, hazard ratio; MRI, magnetic resonance imaging ; RR, relapsing-remitting ; SP, secondary progressive.

4. Discussion générale de la thèse/Perspectives

4.1. Apports des méthodes d'estimation causale et perspectives

L'utilisation des méthodes causales dans ce projet a permis de répondre plus adéquatement à des questions cliniques pour lesquelles des covariables créent des biais d'interprétations liées au traitement ou à l'événement étudié. Les cliniciens tiennent fortement compte de nombreux facteurs cliniques pour choisir entre arrêter et poursuivre un traitement ou quelle thérapie choisir pour le traitement d'une pathologie chronique dans laquelle le handicap s'accumule de façon irrémédiable. Ou encore quel est réellement l'effet des chimiothérapies ? Est-ce l'effet cancer ? L'effet de l'âge ? L'effet de traitement SEP non arrêtés ?

Contrairement aux approches statistiques classiques qui cherchent à détecter des corrélations ou des associations, les méthodes causales visent à comprendre les mécanismes sous-jacents et à prédire l'effet d'une intervention ou d'un changement de variable. Elles permettent d'estimer des effets causaux même lorsque les ECR sont impossibles ou éthiquement inacceptables, en utilisant des techniques comme les variables instrumentales, la pondération par score de propension, ou les modèles structurels marginaux. Elles enrichissent l'apprentissage automatique en rendant les modèles plus robustes, interprétables et équitables, en évitant les corrélations fallacieuses et en permettant des analyses contrefactuelles.

Les méthodes causales transforment la recherche en permettant d'inférer des liens de cause à effet dans des contextes complexes, ouvrant la voie à des décisions plus éclairées et à des modèles prédictifs plus fiables.

Contrairement au score de propension fixe, le score de propension dynamique (ou « time-varying propensity score ») permet d'ajuster à chaque instant pour les facteurs qui influencent la probabilité de recevoir un traitement, en tenant compte des changements dans l'état des patients ou des contextes dans les études longitudinales. Il permet de mieux contrôler les biais liés à la temporalité, notamment lorsque le moment de l'initiation du traitement n'est pas aléatoire et dépend de l'évolution des covariables. Sa validité externe étant meilleure, il permet de conserver un plus grand nombre de patients dans l'analyse, ce qui augmente la représentativité et la généralisation des résultats traités et non traités à chaque point temporel, ce qui renforce la validité des comparaisons et la robustesse des inférences causales.

Mécanismes d'ajustement du biais de confusion dépendant du temps :

- Actualisation à chaque point temporel: Contrairement aux scores de propension classiques, les scores dynamiques sont recalculés à chaque moment où un individu devient éligible au traitement, en tenant compte de l'évolution de ses covariables et de son historique

- Prise en compte des covariables changeantes: Ils intègrent les covariables qui varient dans le temps, ce qui permet de mieux équilibrer les groupes traités et non traités à chaque instant, réduisant ainsi le biais lié à la confusion temporelle
- Gestion du feedback traitement-confusion: Les méthodes dynamiques évitent le biais d'ajustement excessif (overadjustment) qui survient lorsque les covariables sont à la fois des confondeurs et des médiateurs, en modélisant explicitement la probabilité de traitement conditionnellement à l'historique .
- Méthodes associées: L'appariement ou la pondération basé sur ces scores dynamiques (par exemple, inverse probability weighting) permet d'obtenir des groupes comparables à chaque période, ce qui améliore la validité des estimations causales .

La G-computation (ou formule g) et les méthodes basées sur le score de propension visent toutes deux à corriger le biais de confusion dans les études observationnelles, mais elles diffèrent par leur approche et leurs avantages spécifiques.

La G-computation modélise directement la relation entre le traitement, les covariables et l'issue, permettant d'estimer les effets causaux même dans des situations complexes ou avec des relations non linéaires. Contrairement au score de propension, la G-computation peut extrapoler dans des sous-populations peu représentées, ce qui la rend moins sensible aux violations de l'hypothèse de positivité. Plusieurs études de simulation montrent que la G-computation présente souvent un biais et une variance plus faibles que les méthodes basées sur les scores de propension, surtout lorsque le modèle d'outcome est bien spécifié. La G-computation tend à offrir une meilleure puissance statistique, notamment dans les petits échantillons ou avec de nombreuses covariables. Enfin, elle s'adapte facilement à différents types de variables (binaires, continues, temps-à-événement) et de traitements. Sa flexibilité, sa robustesse face à certains biais et sa capacité à fournir des estimations plus précises dans de nombreux contextes en font ainsi une alternative ou un complément précieux aux méthodes basées sur les scores de propension.

L'EDR combine un modèle pour le traitement (score de propension) et un modèle pour l'issue (G-computation). Son principal intérêt par rapport à la G-computation est qu'elle fournit une estimation non biaisée de l'effet causal si au moins l'un des deux modèles est correctement spécifié, alors que la G-computation exige que le modèle d'issue soit correct. En pratique, il est difficile de garantir la spécification correcte des modèles, l'EDR limite le risque de biais si l'un des deux modèles est mal spécifié, ce qui n'est pas le cas de la G-computation seule. Lorsque les deux modèles sont bien spécifiés, l'EDR atteint une efficacité statistique optimale (variance minimale).

Les EDR, comme le Targeted Maximum Likelihood Estimation (TMLE) ou l'Augmented Inverse Probability Weighting (AIPW), s'intègrent bien avec des techniques modernes (machine learning), ce qui améliore la performance dans des contextes complexes ou à haute dimension.

4.2. Effets de l'exposition à des chimiothérapies sur le risque de survenue de DAE chez des patients SEP avec tumeur du SNC

Pour notre étude sur le risque de survenue de poussées chez des patients atteints de cancers consécutifs de SEP, les seules données à disposition dans la littérature étaient celles d'une étude allemande publiée en 2022 sur des patients SEP traités pour des tumeurs du SNC. C'est toujours à l'heure actuelle la seule étude sur base de données disponible sur ce sujet¹⁸⁵.

L'objectif de cette étude monocentrique était de décrire les caractéristiques cliniques de ces patients, la chronologie des diagnostics et d'analyser comment les traitements anti-tumoraux influençaient l'activité de la SEP. Les auteurs ont examiné les dossiers de 2006 à 2019 pour identifier des patients ayant à la fois une tumeur du SNC et une SEP et ont recueilli des données démographiques (âge, sexe), la chronologie des diagnostics (quel diagnostic est venu en premier : SEP ou tumeur) et les DAE. Enfin, ils ont utilisé des tests statistiques pour comparer la probabilité d'événements SEP en fonction de la présence d'au moins une thérapie anti-cancéreuse (chimiothérapie, radiothérapie) avant ces événements.

Parmi leurs patients, 8 (50 %) ont bénéficié d'une résection chirurgicale, 10 (62,5 %) d'une radiothérapie, 6 (37,5 %) d'une chimiothérapie et 2 (12,5 %) d'une thérapie ciblée. 18 DAE sont survenus au cours de tous les suivis, 6 patients (37,5 %) ont eu au moins un DAE. 3 DAE (16,7 %) étaient précédés d'une chimiothérapie contre 6 (37,5 %) d'une radiothérapie.

Sur la base de ces résultats, les auteurs en ont conclu que les chimiothérapies protégeaient contre le risque de DAE puisque seulement 3 DAE sont survenus chez des patients ayant subi des cures de chimiothérapie plus tôt dans leur suivi contre 15 ($p = 0,008$). Ils en ont aussi conclu que la radiothérapie ne l'était pas puisque 6 DAE sont survenues chez des patients avec un historique de radiothérapie contre 12 chez des patients sans historique de radiothérapie ($p = 0,238$).

Notre étude permet donc d'apporter un éclairage sur cette question en tenant compte des biais de confusion potentiels principaux sur l'outcome que sont entre autres l'âge, la présence du cancer du fait de l'immunotolérance induite, de la présence de traitements indiqués contre la sclérose en plaques et de la sévérité individuelle de la SEP. L'apport de la G-computation a été majeur dans cette étude pour isoler l'effet causal de l'exposition aux chimiothérapies de l'effet des autres covariables dépendantes du temps.

Les résultats de notre étude confirment ceux de l'étude de Yalachkov et al. et permettent de suggérer que laisser un patient sous DMT après une chimiothérapie pourrait ne pas être nécessaire sauf en cas de forme de SEP très active ou agressive. Il faut faire une évaluation individuelle du rapport bénéfice-risque des stratégies thérapeutiques chez chaque patient SEP avec une tumeur.

Il faudra malgré tout d'autres études employant des méthodes causales avec des effectifs plus importants sur des bases de données comme celle du SNDS pour confirmer l'effet observé des chimiothérapies.

4.3. Arrêt vs poursuite des anti-CD20 chez les patients atteints de sclérose en plaques après 50 ans

Dans notre étude sur l'arrêt des HET, nous avons montré un effet délétère de l'arrêt des HET après 50 ans mais nous avons un suivi limité pour les anti-CD20 du fait que ces traitements sont d'utilisation récente^{288,289}, nos patients étaient relativement jeunes et nous manquions peut-être de la puissance nécessaire pour montrer l'effet d'autres facteurs de risque ou protecteurs de poussées au sein du groupe ARRET. D'autres études étaient nécessaires pour confirmer entre autres que l'arrêt des anti-CD20 menait à un risque faible de rebond.

Une étude menée par le Pr Kerbrat A. sur le sujet a récemment été acceptée dans Multiple Sclerosis Journal mais non encore publiée par le journal, quoique les résultats ont été communiqués lors de séminaires de neurologie. Ces patients (n = 2283) étaient des patients atteints de SEP-RR de plus de 50 ans stables depuis plus de 12 mois, ayant reçu au moins deux cycles d'anti-CD20. Ils ont été répartis en un groupe arrêtant son traitement et un groupe poursuivant son traitement puis appariés via un score de propension dynamique. Le critère de jugement principal était la survenue d'une première poussée sur le suivi post-temps d'appariement.

Malgré la taille conséquente de l'échantillon post-appariement (224 patients ont été appariés dans chaque groupe), la plupart des critères de jugement sont ressortis négatifs. Le délai à première poussée n'était pas significativement différent (HR = 0,58 ; IC95% 0,26-1,28 ; p = 0,18), tout comme le délai avant survenue d'une activité inflammatoire focale (HR = 0,87 ; IC95% 0,5-1,4 ; p = 0,6), le délai avant survenue d'une aggravation confirmée du handicap (CDP) (HR = 1,2 ; IC95% 0,9-1,7 ; p = 0,2) et l'occurrence d'infections sévères (HR = 0,99 ; IC95% 0,6-1,8 ; p = 0,9).

Cette étude apporte des éléments de réponse à des questions non résolues par notre étude au sujet de l'arrêt des anti-CD20. Il était soupçonné que l'arrêt des anti-CD20 n'entraînait globalement pas de sur-risque de DAE mais le suivi court des patients de l'échantillon de notre étude ne permettait pas de donner d'interprétation confiante à nos résultats. Désormais, le consensus scientifique avance dans le sens d'une relative sécurité à arrêter les anti-CD20 dans un contexte de stabilité de la SEP liée à l'âge.

4.4. Études DISCOMS et TWINS : arrêt thérapeutique chez les patients stables après 55 ans

À l'heure actuelle, il existe très peu d'études sur l'arrêt thérapeutique, elles sont toutes rétrospectives à l'exception de deux ECR : DISCOMS et TWINS, qui concernent des patients de plus de 55 ans. L'essai DISCOMS est à ce jour le plus grand ECR ayant évalué l'arrêt des DMT chez des patients SEP stables et TWINS a été conçu à sa suite, ciblant plus spécifiquement les patients SEP-RR stables sous traitement de première ligne. Il y a un grand besoin d'ECR dans cette population, âgée et en croissance démographique. Des études rétrospectives menées avec des méthodes causales de qualité pourraient lever des freins/craintes et motiver leur conception.

Dans l'essai DISCOMS, les patients ne doivent avoir présenté aucune poussée depuis 5 ans et aucune nouvelle lésion à l'IRM depuis 3 ans et peuvent présenter n'importe quel phénotype. Les traitements de fond arrêtés sont les interférons β , le glatiramère, le natalizumab, le fingolimod, le fumarate, l'ocrelizumab et le tériflunomide et les patients devaient y avoir été exposés pendant au moins 2 ans avant l'inclusion (5 pour le tériflunomide). Il y a en tout 259 patients dont l'âge médian est de 62.5 ans, dont 9,8 % qui étaient sous HET avant l'inclusion dans l'étude²⁹⁰.

Sur le critère de jugement primaire (CJP), qui est le délai avant survenue d'une poussée ou d'une activité inflammatoire à l'IRM, il y a eu 6 (4,7 %) patients ayant rencontré l'événement dans le groupe POURSUITE vs 16 (12,2 %) dans le groupe ARRET, ce qui mène à une différence de 7,5% (IC à 95% ; 0.6 – 15.0 : $p = 0,02$). Les DAE étaient rares et la proportion de patients ayant présenté des effets indésirables était similaire entre les deux groupes mais l'étude a conclu sur augmentation du taux de survenue de DAE chez les patients qui arrêtent leur traitement par rapport aux patients qui le poursuivent²⁹⁰.

Dans l'étude d'extension (avec un suivi à 40 mois), aucun patient n'a présenté de poussée, 1/30 patients du groupe POURSUITE vs 2/44 patients du groupe ARRET ont présenté de nouvelles lésions à l'IRM. Le délai avant survenue d'un DAE était significativement plus court chez les sujets du groupe ayant arrêté le traitement ($p = 0,043$)^{291,292}.

L'étude DISCOMS a donc montré que l'arrêt des DMT augmente légèrement le risque de DAE mais il faut discuter quelques points de l'étude, à savoir la présence de 17 % de formes progressives, que 10 % des patients étaient sous HET, que le quart des patients n'a pas fait la dernière visite du fait de l'arrivée de la pandémie de coronavirus en 2019 (COVID-19) et que la présence d'une seule nouvelle lésion à l'IRM suffit à remplir le CJP^{290–292}.

L'essai clinique TWINS dans la SEP est une étude multicentrique randomisée menée en France, destinée à évaluer la non-infériorité de l'arrêt des traitements de fond chez les patients atteints de SEP après 55 ans, stables depuis 5 ans sous traitement de première ligne (IFN- β , glatiramère, tériflunomide, fumarate) et présentant un phénotype SEP-RR.

Objectif de l'essai TWINS

- L'objectif principal est de savoir si l'arrêt du traitement n'entraîne pas de risque accru de reprise de l'activité de la maladie (poussées, progression du handicap) par rapport à la poursuite du traitement chez cette tranche d'âge.
- L'étude vise également à répondre à la problématique croissante de la gestion de la SEP chez les personnes âgées, pour lesquelles la balance bénéfice-risque du maintien des traitements immunoactifs est très discutée, notamment en raison du risque accru d'infections et d'effets indésirables liés à l'âge.

Cet essai fait suite à l'étude DISCOMS car il s'intéresse à la désescalade thérapeutique chez les patients vivant avec une SEP stable mais en utilisant des critères d'éligibilité différents afin de rendre les résultats plus interprétables. Si les résultats sont positifs, les cliniciens pourront envisager l'arrêt thérapeutique chez cette population de patients. Cependant, avec l'échec de l'essai DISCOMS à montrer la non-infériorité de l'arrêt des DMT après 55 ans dans une population stable, d'autres études seront peut-être nécessaires pour arriver à un consensus scientifique.

Concernant les études rétrospectives, l'amélioration de l'évaluation de l'effet causal de l'arrêt thérapeutique peut se faire via l'utilisation de score de propension dynamiques accompagnés non pas d'un appariement mais d'une pondération. Le principe est que le poids individuel du patient est temps-dépendant en fonction de sa probabilité individuelle à arrêter le traitement à telle période de son suivi. Une telle approche méthodologique permettrait de gagner en puissance en évitant la perte d'information inhérente à l'appariement.

4.5. Utilisation des DMT chez les patients LOMS

Notre étude sur l'évaluation des stratégies thérapeutiques en cas de diagnostic tardif complète les résultats d'une étude publiée récemment par l'équipe du Pr Michel L²⁸⁶.

Dans cette étude étaient inclus des patients atteints de SEP-RR à début tardif (> 55 ans dans cette étude). L'objectif principal de l'étude est de comparer des patients débutant un traitement avec des patients non-traités. Le critère de jugement principal était le délai jusqu'à la première poussée. Un score de propension dynamique a été implémenté pour créer deux groupes comparables.

Le délai moyen avant la première rechute était significativement plus long dans le groupe traité par rapport au groupe non encore traité (7,0 ans [0,33] contre 5,4 ans [0,33] ; $p = 0,001$), tout comme le délai moyen avant la première activité visible à l'IRM (5,9 ans [0,33] contre 5,0 ans [0,33] ; $p = 0,049$). Il n'y avait pas de différence significative dans les délais moyens avant survenue d'une CDP (différence = 0,32 an ; $p = 0,585$), d'une PIRA (différence = 0,40 an ; $p = 0,442$) ou d'une conversion en forme SP (différence = -0,02 ; $p = 0,952$).

Cette étude montre un effet bénéfique de l'instauration des DMT chez les patients LOMS. Notre étude confirme ces résultats et montre qu'il vaut mieux privilégier une stratégie d'induction que d'escalade pour diminuer le risque de survenue de poussées. Dans notre étude aussi, les critères liés à la progression du handicap sont peu sensibles aux interventions thérapeutiques, dans la lignée du consensus scientifique actuel. Par contraste, cette étude a montré un allongement du délai avant activité inflammatoire à l'IRM contrairement à la nôtre.

5. Conclusions

Cette recherche contribue à une meilleure compréhension des rapports bénéfice-risque des stratégies thérapeutiques chez le patient SEP après 50 ans et les résultats orientent vers de nouvelles questions cliniques à étudier dans cette population.

La survenue d'un cancer permet d'envisager une désescalade thérapeutique dans la SEP si le cancer est de stade avancé et/ou si une ligne de chimiothérapies est utilisée comme stratégie anticancéreuse. D'autres études avec un suivi plus long et les données du SNDS seront nécessaires pour traiter les différents biais d'interprétations.

Le risque de rechute de la SEP augmente après arrêt des HET, même après 50 ans. Les options thérapeutiques à privilégier sont un switch vers des anti-CD20 avant leur arrêt ou de façon plus risquée (et donc une évaluation personnalisée des risques) une désescalade vers des MET. Une stratégie d'« exit therapy » avec la cladribine ou les anti-CD20 peut être proposée pour éviter un effet rebond. Il faut d'autres études avec un suivi plus long pour évaluer l'effet de l'arrêt des anti-CD20.

Le choix initial d'une stratégie d'induction thérapeutique est à privilégier chez les patients diagnostiqués d'une SEP tardive. Considérant que les switches vers des MET au sein du groupe INDUCTION ne dégradent pas le pronostic, il est envisageable de commencer par une stratégie d'induction pour discuter ensuite d'en désescalade thérapeutique au cas par cas.

La G-computation et la DRM sont des méthodes d'estimations causales que la communauté scientifique gagnerait à ajouter à ses outils en plus des méthodes basées sur le score de propension. Le score de propension, déjà largement utilisé, pourrait voir son application optimisée via un aspect dynamique et une pondération des poids temps-dépendante quand c'est possible.

6. Bibliographie

1. Marcus R. What Is Multiple Sclerosis? *JAMA*. 2022;328(20):2078. doi:10.1001/jama.2022.14236
2. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primer*. 2018;4(1):43. doi:10.1038/s41572-018-0041-4
3. Lassmann H. Multiple Sclerosis Pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(3):a028936. doi:10.1101/cshperspect.a028936
4. Yamout BI, Alroughani R. Multiple Sclerosis. *Semin Neurol*. 2018;38:212-225. doi:10.1055/s-0038-1649502
5. Nylander A, Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest*. 2012;122(4):1180-1188. doi:10.1172/JCI58649
6. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol*. 2019;26(1):27-40. doi:10.1111/ene.13819
7. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *The Lancet*. 2008;372(9648):1502-1517. doi:10.1016/S0140-6736(08)61620-7
8. Milo R, Miller A. Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4):518-524. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.012
9. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-173. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2
10. Joseph JP. Diagnosis of Multiple Sclerosis. In: *Multiple Sclerosis*. IntechOpen; 2019. doi:10.5772/intechopen.85258
11. Cutter GR, Koch MW. Multiple Sclerosis Diagnostic Criteria. *Neurology*. 2022;98(1):12-13. doi:10.1212/WNL.00000000000013014
12. Brownlee WJ, Vidal-Jordana A, Shatila M, et al. Towards a Unified Set of Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 2025;97(3):571-582. doi:10.1002/ana.27145
13. Safiri S, Ghaffari Jolfayi A, Mousavi SE, Nejadghaderi SA, Sullman MJM, Kolahi AA. Global burden of multiple sclerosis and its attributable risk factors, 1990–2019. *Front Neurol*. 2024;15. doi:10.3389/fneur.2024.1448377
14. Sclérose en plaques (SEP) · Inserm, La science pour la santé. Inserm. Accessed November 18, 2025. <https://www.inserm.fr/dossier/sclerose-en-plaques-sep/>
15. Masson E. Sclérose en plaques : épidémiologie. EM-Consulte. Accessed November 18, 2025. <https://www.em-consulte.com/article/1592802/sclerose-en-plaques-epidemiologie>
16. Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler J*. 2020;26(14):1816-1821. doi:10.1177/1352458520970841

17. Nikolova A, Milanov I, Kmetska K. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Bulgaria. *Front Neurol*. 2025;16. doi:10.3389/fneur.2025.1513390
18. Khan G, Hashim MJ. Epidemiology of Multiple Sclerosis: Global, Regional, National and Sub-National-Level Estimates and Future Projections. *J Epidemiol Glob Health*. 2025;15(1):21. doi:10.1007/s44197-025-00353-6
19. Qian Z, Li Y, Guan Z, et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis from 1990 to 2019: Findings of global burden of disease study 2019. *Front Public Health*. 2023;11. doi:10.3389/fpubh.2023.1073278
20. Öztürk B, Taşkıran E, Demir S, et al. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Turkey: A nationwide epidemiologic study. *Mult Scler J*. 2024;30(7):790-799. doi:10.1177/13524585241245318
21. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(1):3-13. doi:10.1016/j.neurol.2015.10.006
22. Guinebretiere O, Pierret C, Calonge Q, Januel E, Louapre C, Nedelec T. Updated Multiple Sclerosis Incidence in France, 2011–2021. *Neurology*. 2025;104(9):e213586. doi:10.1212/WNL.00000000000213586
23. Gbaguidi B, Guillemin F, Soudant M, Debouverie M, Mathey G, Epstein J. Age-period-cohort analysis of the incidence of multiple sclerosis over twenty years in Lorraine, France. *Sci Rep*. 2022;12(1):1001. doi:10.1038/s41598-022-04836-5
24. Fromont A, Binquet C, Sauleau E, et al. National estimate of multiple sclerosis incidence in France (2001–2007). *Mult Scler J*. 2012;18(8):1108-1115. doi:10.1177/1352458511433305
25. Pierret C, Mainguy M, Leray E. Prevalence of multiple sclerosis in France in 2021: Data from the French health insurance database. *Rev Neurol (Paris)*. 2024;180(5):429-437. doi:10.1016/j.neurol.2023.12.007
26. Fromont A, Binquet C, Sauleau EA, et al. Geographic variations of multiple sclerosis in France. *Brain*. 2010;133(7):1889-1899. doi:10.1093/brain/awq134
27. Pivot D, Debouverie M, Grzebyk M, et al. Geographical Heterogeneity of Multiple Sclerosis Prevalence in France. *PLOS ONE*. 2016;11(12):e0167556. doi:10.1371/journal.pone.0167556
28. Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*. 2016;34(4):919-939. doi:10.1016/j.ncl.2016.06.016
29. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol*. 2019;26(1):27-40. doi:10.1111/ene.13819
30. Ward M, Goldman MD. Epidemiology and Pathophysiology of Multiple Sclerosis. *Continuum*. 2022;28(4):988-1005. doi:10.1212/CON.0000000000001136
31. Harirchian MH, Fatehi F, Sarraf P, Honarvar NM, Bitarafan S. Worldwide prevalence of familial multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;20:43-47. doi:10.1016/j.msard.2017.12.015
32. Koch-Henriksen N, Magyari M. Apparent changes in the epidemiology and severity of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(11):676-688. doi:10.1038/s41582-021-00556-y

33. Lane J, Ng HS, Poyser C, Lucas RM, Tremlett H. Multiple sclerosis incidence: A systematic review of change over time by geographical region. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;63. doi:10.1016/j.msard.2022.103932
34. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Tzoulaki I. Environmental factors and risk of multiple sclerosis: Findings from meta-analyses and Mendelian randomization studies. *Mult Scler J*. 2020;26(4):397-404. doi:10.1177/1352458519872664
35. Huang J, Kockum I, Stridh P. Trends in the environmental risks associated with earlier onset in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;68. doi:10.1016/j.msard.2022.104250
36. Mol CL de, Lamballais S, Muetzel R, et al. Environmental multiple sclerosis (MS) risk factors, genetic MS risk, and brain development in a general paediatric population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2025;96(7):679-685. doi:10.1136/jnnp-2024-335053
37. Dinov D, Brenton JN. Environmental Influences on Risk and Disease Course in Pediatric Multiple Sclerosis. *Semin Pediatr Neurol*. 2023;46:101049. doi:10.1016/j.spen.2023.101049
38. Pantazou V, Schluep M, Du Pasquier R. Environmental factors in multiple sclerosis. *Presse Médicale*. 2015;44(4, Part 2):e113-e120. doi:10.1016/j.lpm.2015.01.001
39. Eid K, Bjørk MH, Gilhus NE, et al. Adverse Childhood Experiences and the Risk of Multiple Sclerosis Development: A Review of Potential Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2024;25(3). doi:10.3390/ijms25031520
40. Waubant E, Lucas R, Mowry E, et al. Environmental and genetic risk factors for MS: an integrated review. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(9):1905-1922. doi:10.1002/acn3.50862
41. González-Madrid E, Rangel-Ramírez MA, Mendoza-León MJ, et al. Risk Factors from Pregnancy to Adulthood in Multiple Sclerosis Outcome. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13). doi:10.3390/ijms23137080
42. Moccia M, Ciccarelli O, Thompson A. Implementation of the 2024 revision of the McDonald criteria for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2025;21(12):664-666. doi:10.1038/s41582-025-01141-3
43. Ford H. Clinical presentation and diagnosis of multiple sclerosis. *Clin Med*. 2020;20(4):380-383. doi:10.7861/clinmed.2020-0292
44. Kaisey M, Solomon AJ. Multiple Sclerosis Diagnostic Delay and Misdiagnosis. *Neurol Clin*. 2024;42(1):1-13. doi:10.1016/j.ncl.2023.07.001
45. Шульга ОД, Скрипка МП, Клішук ДО, Люпа ТВ. Diagnostic pitfalls in multiple sclerosis: how to avoid mistakes. *Психіатрія Неврологія Та Медична Психологія*. 2025;12(3(29)):329-343. doi:10.26565/2312-5675-2025-29-04
46. Bulus E, Altintas A, Siva A. Red flags in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2025;38(3):217. doi:10.1097/WCO.0000000000001362
47. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *The Lancet*. 2017;389(10076):1336-1346. doi:10.1016/S0140-6736(16)30959-X
48. Solomon AJ, Arrambide G, Brownlee WJ, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: an updated consensus approach. *Lancet Neurol*. 2023;22(8):750-768. doi:10.1016/S1474-4422(23)00148-5
49. Oh J. Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Continuum*. 2022;28(4):1006-1024. doi:10.1212/CON.0000000000001156

50. Critères diagnostiques de McDonald 2017 – sfsep.org. Accessed November 19, 2025. <https://sfsep.org/criteres-diagnostiques-de-mcdonald-2017/>
51. Thouvenot CLF Éric. Les nouveaux critères diagnostiques de SEP 2024 expliqués. *Neurologies*. July 18, 2025. Accessed November 19, 2025. <https://neurologies.fr/les-nouveaux-criteres-diagnostiques-de-sep-2024-expliques/>
52. Hartung HP, Graf J, Aktas O, Mares J, Barnett MH. Diagnosis of multiple sclerosis: revisions of the McDonald criteria 2017 – continuity and change. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(3):327. doi:10.1097/WCO.0000000000000699
53. Schwenkenbecher P, Wurster U, Konen FF, et al. Impact of the McDonald Criteria 2017 on Early Diagnosis of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2019;10. doi:10.3389/fneur.2019.00188
54. Zipp F, Oh J, Fragoso YD, Waubant E. Implementing the 2017 McDonald criteria for the diagnosis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(8):441-445. doi:10.1038/s41582-019-0194-0
55. Sohn EH, Jeong SH. Diagnosis of Multiple Sclerosis: 2017 McDonald Diagnostic Criteria. *J Korean Neurol Assoc*. 2018;36(4):273-279. doi:10.17340/jkna.2018.4.1
56. Mantero V, Abate L, Balgera R, La Mantia L, Salmaggi A. Clinical Application of 2017 McDonald Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis. *J Clin Neurol*. 2018;14(3):387-392. doi:10.3988/jcn.2018.14.3.387
57. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology*. 2014;83(3):278-286. doi:10.1212/WNL.0000000000000560
58. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(9):a028928. doi:10.1101/cshperspect.a028928
59. Pitt D, Lo CH, Gauthier SA, et al. Toward Precision Phenotyping of Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2022;9(6):e200025. doi:10.1212/NXI.00000000000020025
60. Engelhard J, Oleske DM, Schmitting S, Wells KE, Talapala S, Barbato LM. Multiple sclerosis by phenotype in Germany. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;57. doi:10.1016/j.msard.2021.103326
61. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primer*. 2018;4(1):43. doi:10.1038/s41572-018-0041-4
62. Rommer PS, Eichstädt K, Ellenberger D, et al. Symptomatology and symptomatic treatment in multiple sclerosis: Results from a nationwide MS registry. *Mult Scler J*. 2019;25(12):1641-1652. doi:10.1177/1352458518799580
63. Oliva Ramirez A, Keenan A, Kalau O, Worthington E, Cohen L, Singh S. Prevalence and burden of multiple sclerosis-related fatigue: a systematic literature review. *BMC Neurol*. 2021;21(1):468. doi:10.1186/s12883-021-02396-1
64. Lakin L, Davis BE, Binns CC, Currie KM, Rensel MR. Comprehensive Approach to Management of Multiple Sclerosis: Addressing Invisible Symptoms—A Narrative Review. *Neurol Ther*. 2021;10(1):75-98. doi:10.1007/s40120-021-00239-2
65. Huang WJ, Chen WW, Zhang X. Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments (Review). *Exp Ther Med*. 2017;13(6):3163-3166. doi:10.3892/etm.2017.4410

66. Freiha J, Riachi N, Chalah MA, et al. Paroxysmal Symptoms in Multiple Sclerosis—A Review of the Literature. *J Clin Med*. 2020;9(10). doi:10.3390/jcm9103100
67. Шульга ОД, Скрипка МП, Кліщук ДО, Люпа ТВ. Diagnostic pitfalls in multiple sclerosis: how to avoid mistakes. *Психіатрія Неврологія Та Медична Психологія*. 2025;12(3(29)):329-343. doi:10.26565/2312-5675-2025-29-04
68. Chaudhary B, Chaudhary A. Multiple sclerosis: making the invisibles visible. *Int J Res Med Sci*. 2020;8(6):2371-2372. doi:10.18203/2320-6012.ijrms20202093
69. García-Rios P, Rodríguez-Lozano FJ, Pecci-Lloret MR, García-Rios P, Rodríguez-Lozano FJ, Pecci-Lloret MR. Oral Manifestations of Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2025;14(9). doi:10.3390/jcm14092944
70. Silveira C, Guedes R, Maia D, Curral R, Coelho R. Neuropsychiatric Symptoms of Multiple Sclerosis: State of the Art. *Psychiatry Investig*. 2019;16(12):877-888. doi:10.30773/pi.2019.0106
71. Pais M a. NC, Fernandes TMF, Cagigal M. Neuropsychiatric symptoms in Multiple Sclerosis (MS): Case Report of a First Manic Episode in a Patient with Suspected MS. *Eur Psychiatry*. 2024;67(S1):S432-S432. doi:10.1192/j.eurpsy.2024.895
72. Margoni M, Preziosa P, Rocca MA, Filippi M. Depressive symptoms, anxiety and cognitive impairment: emerging evidence in multiple sclerosis. *Transl Psychiatry*. 2023;13(1):264. doi:10.1038/s41398-023-02555-7
73. Zabihi M, Zangoie A, Piroozkhah M, Harirchian M, Salehi Z. From Multiple Sclerosis to Organ-Specific Autoimmune Disorders: Insights into the Molecular and Clinical Implications of Comorbidity. *Mol Neurobiol*. 2024;62:3396-3411. doi:10.1007/s12035-024-04458-0
74. Lassmann H. Multiple Sclerosis Pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(3):a028936. doi:10.1101/cshperspect.a028936
75. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primer*. 2018;4(1):43. doi:10.1038/s41572-018-0041-4
76. Murúa SR, Farez MF, Quintana FJ. The Immune Response in Multiple Sclerosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2022;17(Volume 17, 2022):121-139. doi:10.1146/annurev-pathol-052920-040318
77. Korn T. Pathophysiology of multiple sclerosis. *J Neurol*. 2008;255(6):2-6. doi:10.1007/s00415-008-6001-2
78. Lassmann H. Pathogenic Mechanisms Associated With Different Clinical Courses of Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2019;9. doi:10.3389/fimmu.2018.03116
79. Ward M, Goldman MD. Epidemiology and Pathophysiology of Multiple Sclerosis. *Continuum*. 2022;28(4):988-1005. doi:10.1212/CON.0000000000001136
80. Faissner S, Plemel JR, Gold R, Yong VW. Progressive multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(12):905-922. doi:10.1038/s41573-019-0035-2
81. Garton T, Gadani SP, Gill AJ, Calabresi PA. Neurodegeneration and demyelination in multiple sclerosis. *Neuron*. 2024;112(19):3231-3251. doi:10.1016/j.neuron.2024.05.025

82. Correale J, Marrodan M, Ysraelit MC, Correale J, Marrodan M, Ysraelit MC. Mechanisms of Neurodegeneration and Axonal Dysfunction in Progressive Multiple Sclerosis. *Biomedicines*. 2019;7(1). doi:10.3390/biomedicines7010014
83. Absinta M, Maric D, Gharagozloo M, et al. A lymphocyte–microglia–astrocyte axis in chronic active multiple sclerosis. *Nature*. 2021;597(7878):709-714. doi:10.1038/s41586-021-03892-7
84. Pukoli D, Vécsei L, Pukoli D, Vécsei L. Kynurenines and Mitochondrial Disturbances in Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2025;26(11). doi:10.3390/ijms26115098
85. Mey GM, Mahajan KR, DeSilva TM. Neurodegeneration in multiple sclerosis. *WIREs Mech Dis*. 2023;15(1):e1583. doi:10.1002/wsbm.1583
86. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):183-193. doi:10.1016/S1474-4422(14)70256-X
87. Bjørklund G, Wallace DR, Hangan T, Butnariu M, Gurgas L, Peana M. Cerebral iron accumulation in multiple sclerosis: Pathophysiology and therapeutic implications. *Autoimmun Rev*. 2025;24(4):103741. doi:10.1016/j.autrev.2025.103741
88. Eliseeva DD, Zakharova MN. Mechanisms of Neurodegeneration in Multiple Sclerosis. *Neurosci Behav Physiol*. 2023;53(3):324-332. doi:10.1007/s11055-023-01429-1
89. Inojosa H, Proschmann U, Akgün K, Ziemssen T. The need for a strategic therapeutic approach: multiple sclerosis in check. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022;13:20406223211063032. doi:10.1177/20406223211063032
90. Arredondo-Robles AV, Rodríguez-López KP, Ávila-Avilés RD, Arredondo-Robles AV, Rodríguez-López KP, Ávila-Avilés RD. Clinical Management in Multiple Sclerosis. *Neuroglia*. 2025;6(1). doi:10.3390/neuroglia6010006
91. Neuhaus O, Archelos JJ, Hartung HP. Immunomodulation in multiple sclerosis: from immunosuppression to neuroprotection. *Trends Pharmacol Sci*. 2003;24(3):131-138. doi:10.1016/S0165-6147(03)00028-2
92. Filippini G, Giovane CD, Vacchi L, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis - Filippini, G - 2013 | Cochrane Library. Accessed November 19, 2025. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008933.pub2/full>
93. Lebrun C, Rocher F. Cancer Risk in Patients with Multiple Sclerosis: Potential Impact of Disease-Modifying Drugs. *CNS Drugs*. 2018;32(10):939-949. doi:10.1007/s40263-018-0564-y
94. Aly L, Hemmer B, Korn T. From Leflunomide to Teriflunomide: Drug Development and Immunosuppressive Oral Drugs in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Curr Neuroparmacol*. 15(6):874-891. doi:10.2174/1570159X14666161208151525
95. Immunosuppressive treatments in multiple sclerosis. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 122. Elsevier; 2014:503-511. doi:10.1016/B978-0-444-52001-2.00022-4
96. Winkelmann A, Loebermann M, Reisinger EC, Hartung HP, Zettl UK. Disease-modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(4):217-233. doi:10.1038/nrneurol.2016.21
97. Yang JH, Rempe T, Whitmire N, Dunn-Pirio A, Graves JS. Therapeutic Advances in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2022;13. doi:10.3389/fneur.2022.824926

98. Edan G, Le Page E. Escalation Versus Induction/High-Efficacy Treatment Strategies for Relapsing Multiple Sclerosis: Which is Best for Patients? *Drugs*. 2023;83(15):1351-1363. doi:10.1007/s40265-023-01942-0
99. Filippi M, Amato MP, Centonze D, et al. Early use of high-efficacy disease-modifying therapies makes the difference in people with multiple sclerosis: an expert opinion. *J Neurol*. 2022;269(10):5382-5394. doi:10.1007/s00415-022-11193-w
100. Filippi M, Amato MP, Centonze D, et al. The use of high-efficacy disease-modifying therapies in multiple sclerosis: recommendations from an expert Delphi consensus. *J Neurol*. 2025;272(9):565. doi:10.1007/s00415-025-13293-9
101. Filippi M, Danesi R, Derfuss T, et al. Early and unrestricted access to high-efficacy disease-modifying therapies: a consensus to optimize benefits for people living with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2022;269(3):1670-1677. doi:10.1007/s00415-021-10836-8
102. Freeman L, Longbrake EE, Coyle PK, Hendin B, Vollmer T. High-Efficacy Therapies for Treatment-Naïve Individuals with Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2022;36(12):1285-1299. doi:10.1007/s40263-022-00965-7
103. Li H, Hu F, Zhang Y, Li K. Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Neurol*. 2020;267(12):3489-3498. doi:10.1007/s00415-019-09395-w
104. Oreja-Guevara C, Martínez-Yélamos S, Eichau S, et al. Beyond lines of treatment: embracing early high-efficacy disease-modifying treatments for multiple sclerosis management. *Ther Adv Neurol Disord*. 2024;17:17562864241284372. doi:10.1177/17562864241284372
105. Broch L, Flemmen HØ, Simonsen CS, et al. “No association between disease modifying treatment and fatigue in multiple sclerosis.” *Mult Scler Relat Disord*. 2023;79. doi:10.1016/j.msard.2023.104993
106. Hernández FJB, Lahoz ÁJM, Gutiérrez CS, et al. Clinical Practice Evidence of Treatment Satisfaction with Moderate and High-Efficacy Drugs in Multiple Sclerosis. *Patient Prefer Adherence*. 2025;19:715-727. doi:10.2147/PPA.S509525
107. Lee CY, Chan KH, Lee CY, Chan KH. Personalized Use of Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis. *Pharmaceutics*. 2024;16(1). doi:10.3390/pharmaceutics16010120
108. Magy L. Traitements de fond de la sclérose en plaques. État des lieux et perspectives. *Bull Académie Natl Médecine*. 2022;206(6):741-751. doi:10.1016/j.banm.2022.01.031
109. Ovchinnikova EO, O OE, Kotov AS, et al. Analysis of the efficacy and safety of first- and second-line disease-modifying drugs for multiple sclerosis in treatment of pediatric multiple sclerosis. *Russ J Child Neurol*. 2025;20(2):12-22. doi:10.17650/2073-8803-2025-20-2-12-22
110. Buron MD, Chalmer TA, Sellebjerg F, et al. Initial high-efficacy disease-modifying therapy in multiple sclerosis. *Neurology*. 2020;95(8):e1041-e1051. doi:10.1212/WNL.00000000000010135
111. Freeman L, Longbrake EE, Coyle PK, Hendin B, Vollmer T. High-Efficacy Therapies for Treatment-Naïve Individuals with Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2022;36(12):1285-1299. doi:10.1007/s40263-022-00965-7

112. Al-Araji S, Moccia M, Bianchi A, et al. Real-World Comparison of High-Efficacy Versus Non-High-Efficacy Therapies in Multiple Sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2025;12(10):2077-2085. doi:10.1002/acn3.70130
113. Harding K, Williams O, Willis M, et al. Clinical Outcomes of Escalation vs Early Intensive Disease-Modifying Therapy in Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2019;76(5):536-541. doi:10.1001/jamaneurol.2018.4905
114. Filippi M, Amato MP, Centonze D, et al. The use of high-efficacy disease-modifying therapies in multiple sclerosis: recommendations from an expert Delphi consensus. *J Neurol*. 2025;272(9):565. doi:10.1007/s00415-025-13293-9
115. Oreja-Guevara C, Martínez-Yélaños S, Eichau S, et al. Beyond lines of treatment: embracing early high-efficacy disease-modifying treatments for multiple sclerosis management. *Ther Adv Neurol Disord*. 2024;17:17562864241284372. doi:10.1177/17562864241284372
116. Śladowska K, Kawalec P, Holko P, Osiecka O. Comparative safety of high-efficacy disease-modifying therapies in relapsing–remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *Neurol Sci*. 2022;43(9):5479-5500. doi:10.1007/s10072-022-06197-3
117. Ghezzi A. European and American Guidelines for Multiple Sclerosis Treatment. *Neurol Ther*. 2018;7(2):189-194. doi:10.1007/s40120-018-0112-1
118. Shkodina AD, Bardhan M, Chopra H, et al. Pharmacological and Non-pharmacological Approaches for the Management of Neuropathic Pain in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2024;38(3):205-224. doi:10.1007/s40263-024-01072-5
119. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *The Lancet*. 2018;391(10130):1622-1636. doi:10.1016/S0140-6736(18)30481-1
120. Marrie RA, Yu N, Blanchard J, Leung S, Elliott L. The rising prevalence and changing age distribution of multiple sclerosis in Manitoba. *Neurology*. 2010;74(6):465-471. doi:10.1212/WNL.0b013e3181cf6ec0
121. Holm RP, Wandall-Holm MF, Magyari M. Multiple sclerosis in Denmark (1950–2023): mean age, sex distribution, incidence and prevalence. *Brain*. 2025;148(2):626-634. doi:10.1093/brain/awae245
122. Wandall-Holm MF, Andersen MA, Buron MD, Magyari M. Aging With Multiple Sclerosis: Age-Related Factors and Socioeconomic Risks. *Front Neurol*. 2022;13. doi:10.3389/fneur.2022.818652
123. Fernández Ó, Sörensen PS, Comi G, et al. Managing multiple sclerosis in individuals aged 55 and above: a comprehensive review. *Front Immunol*. 2024;15. doi:10.3389/fimmu.2024.1379538
124. Prosperini L, Lucchini M, Ruggieri S, et al. Shift of multiple sclerosis onset towards older age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93(10):1137-1139. doi:10.1136/jnnp-2022-329049
125. Habbestad A, Willumsen JS, Aarseth JH, et al. Increasing age of multiple sclerosis onset from 1920 to 2022: a population-based study. *J Neurol*. 2024;271(4):1610-1617. doi:10.1007/s00415-023-12047-9
126. Romero-Pinel L, Bau L, Matas E, et al. The age at onset of relapsing-remitting multiple sclerosis has increased over the last five decades. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;68. doi:10.1016/j.msard.2022.104103
127. Capasso N, Virgilio E, Covelli A, et al. Aging in multiple sclerosis: from childhood to old age, etiopathogenesis, and unmet needs: a narrative review. *Front Neurol*. 2023;14. doi:10.3389/fneur.2023.1207617

128. Naseri A, Nasiri E, Sahraian MA, Daneshvar S, Talebi M. Clinical Features of Late-Onset Multiple Sclerosis: a Systematic Review and Meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;50. doi:10.1016/j.msard.2021.102816
129. Su J, Liang Y, He X. The overall and smoking-attributable burden of multiple sclerosis among older adults aged 65–89 years from 1990 to 2019 and predictions to 2040. *Front Med*. 2024;11. doi:10.3389/fmed.2024.1430741
130. Sanai SA, Saini V, Benedict RH, et al. Aging and multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2016;22(6):717-725. doi:10.1177/1352458516634871
131. Vaughn CB, Jakimovski D, Kavak KS, et al. Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(6):329-342. doi:10.1038/s41582-019-0183-3
132. Prosperini L, Lucchini M, Ruggieri S, et al. Shift of multiple sclerosis onset towards older age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93(10):1137-1139. doi:10.1136/jnnp-2022-329049
133. Mouresan EF, Montesidou E, Berglund A, McKay KA, Hillert J, Iacobaeus E. Clinical Characteristics and Long-Term Outcomes of Late-Onset Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2024;102(6):e208051. doi:10.1212/WNL.0000000000208051
134. Goereci Y, Ellenberger D, Rommer P, et al. Persons with multiple sclerosis older than 55 years: an analysis from the German MS registry. *J Neurol*. 2024;271(6):3409-3416. doi:10.1007/s00415-024-12286-4
135. van der Walt A, Strijbis EMM, Bridge F, et al. Advancing multiple sclerosis management in older adults. *Nat Rev Neurol*. 2025;21(8):432-448. doi:10.1038/s41582-025-01115-5
136. Gelibter S, Saraceno L, Pirro F, Susani EL, Protti A. As time goes by: Treatment challenges in elderly people with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2024;391. doi:10.1016/j.jneuroim.2024.578368
137. Vaughn CB, Jakimovski D, Kavak KS, et al. Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(6):329-342. doi:10.1038/s41582-019-0183-3
138. Weideman AM, Tapia-Maltos MA, Johnson K, Greenwood M, Bielekova B. Meta-analysis of the Age-Dependent Efficacy of Multiple Sclerosis Treatments. *Front Neurol*. 2017;8. doi:10.3389/fneur.2017.00577
139. Fernández Ó, Sörensen PS, Comi G, et al. Managing multiple sclerosis in individuals aged 55 and above: a comprehensive review. *Front Immunol*. 2024;15. doi:10.3389/fimmu.2024.1379538
140. Jalusic KO, Ellenberger D, Rommer P, Stahmann A, Zettl U, Berger K. Effect of applying inclusion and exclusion criteria of phase III clinical trials to multiple sclerosis patients in routine clinical care. *Mult Scler J*. 2021;27(12):1852-1863. doi:10.1177/1352458520985118
141. Marrie RA, Chataway J, Bierer BE, et al. Enhancing diversity of clinical trial populations in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2023;29(9):1174-1185. doi:10.1177/13524585231189677
142. Finlayson M, Al-Mashita L, Sandhu R. Participant diversity in clinical trials of rehabilitation interventions for people with multiple sclerosis: A scoping review. *Mult Scler J*. 2023;29(9):1149-1157. doi:10.1177/13524585231189670
143. Zinganell A, Göbel G, Berek K, et al. Multiple sclerosis in the elderly: a retrospective cohort study. *J Neurol*. 2024;271(2):674-687. doi:10.1007/s00415-023-12041-1

144. Marrie RA, Rudick R, Horwitz R, et al. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74(13):1041-1047. doi:10.1212/WNL.0b013e3181d6b125
145. Hauer L, Pernecky J, Sellner J. A global view of comorbidity in multiple sclerosis: a systematic review with a focus on regional differences, methodology, and clinical implications. *J Neurol*. 2021;268(11):4066-4077. doi:10.1007/s00415-020-10107-y
146. Marrie RA. Comorbidity in multiple sclerosis: implications for patient care. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(6):375-382. doi:10.1038/nrneurol.2017.33
147. Nociti V, Romozzi M, Prosperini L, et al. Effect of autoimmune comorbidities on multiple sclerosis course: An observational multicenter study. *Eur J Neurol*. 2025;32(1):e70019. doi:10.1111/ene.70019
148. Conway DS, Thompson NR, Cohen JA. Influence of hypertension, diabetes, hyperlipidemia, and obstructive lung disease on multiple sclerosis disease course. *Mult Scler J*. 2017;23(2):277-285. doi:10.1177/1352458516650512
149. Marrie R, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. Comorbidity, socioeconomic status and multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2008;14(8):1091-1098. doi:10.1177/1352458508092263
150. Marrie RA, Horwitz RI. Emerging effects of comorbidities on multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2010;9(8):820-828. doi:10.1016/S1474-4422(10)70135-6
151. Tumani H, Coyle PK, Cárcamo C, et al. Treatment of older patients with multiple sclerosis: Results of an International Delphi Survey. *Mult Scler J – Exp Transl Clin*. 2023;9(3):20552173231198588. doi:10.1177/20552173231198588
152. Liu Z, Liang Q, Ren Y, et al. Immunosenescence: molecular mechanisms and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):200. doi:10.1038/s41392-023-01451-2
153. Dema M, Eixarch H, Hervera A, et al. Disease Aggravation With Age in an Experimental Model of Multiple Sclerosis: Role of Immunosenescence. *Aging Cell*. 2025;24(5):e14491. doi:10.1111/ace1.14491
154. Amoriello R, Mariottini A, Ballerini C. Immunosenescence and Autoimmunity: Exploiting the T-Cell Receptor Repertoire to Investigate the Impact of Aging on Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2021;12. doi:10.3389/fimmu.2021.799380
155. Zuroff L, Rezk A, Shinoda K, et al. Immune aging in multiple sclerosis is characterized by abnormal CD4 T cell activation and increased frequencies of cytotoxic CD4 T cells with advancing age. *eBioMedicine*. 2022;82. doi:10.1016/j.ebiom.2022.104179
156. Perdaens O, van Pesch V. Molecular Mechanisms of Immunosenescence and Inflammaging: Relevance to the Immunopathogenesis and Treatment of Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2022;12. doi:10.3389/fneur.2021.811518
157. Adamczyk-Sowa M, Nowak-Kiczmer M, Jaroszewicz J, Berger T. Immunosenescence and multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol*. 2022;56(3):220-227. doi:10.5603/PJNNS.a2022.0045
158. Thakolwiboon S, Mills EA, Yang J, et al. Immunosenescence and multiple sclerosis: inflammaging for prognosis and therapeutic consideration. *Front Aging*. 2023;4. doi:10.3389/fragi.2023.1234572

159. Neațu M, Hera-Drăguț A, Ioniță I, et al. Understanding the Complex Dynamics of Immunosenescence in Multiple Sclerosis: From Pathogenesis to Treatment. *Biomedicines*. 2024;12(8). doi:10.3390/biomedicines12081890
160. Goyne CE, Fair AE, Sumowski PE, Graves JS. The Impact of Aging on Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2024;24(4):83-93. doi:10.1007/s11910-024-01333-2
161. Matsushita T. Aging and Multiple Sclerosis. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2025;16(3):208-213. doi:10.1111/cen3.70015
162. Picón C, Tejeda-Velarde A, Fernández-Velasco JI, et al. Identification of the Immunological Changes Appearing in the CSF During the Early Immunosenescence Process Occurring in Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2021;12. doi:10.3389/fimmu.2021.685139
163. Vaughn CB, Jakimovski D, Kavak KS, et al. Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(6):329-342. doi:10.1038/s41582-019-0183-3
164. Alroughani R, Inshasi J, Farouk S, et al. Role of Immune Reconstitution Therapy with Cladribine Tablets in the Management of Relapsing Multiple Sclerosis in Older Patients. *Neurol Ther*. 2025;14(4):1169-1184. doi:10.1007/s40120-025-00767-1
165. Weideman AM, Tapia-Maltos MA, Johnson K, Greenwood M, Bielekova B. Meta-analysis of the Age-Dependent Efficacy of Multiple Sclerosis Treatments. *Front Neurol*. 2017;8:577. doi:10.3389/fneur.2017.00577
166. Grebenciucova E, Berger JR. Immunosenescence: the Role of Aging in the Predisposition to Neuro-Infectious Complications Arising from the Treatment of Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(8):61. doi:10.1007/s11910-017-0771-9
167. Schweitzer F, Laurent S, Fink G, et al. Age and the risks of high-efficacy disease modifying drugs in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2019;32:1. doi:10.1097/WCO.0000000000000701
168. Grebenciucova E, Reder AT, Bernard JT. Immunologic mechanisms of fingolimod and the role of immunosenescence in the risk of cryptococcal infection: A case report and review of literature. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;9:158-162. doi:10.1016/j.msard.2016.07.015
169. Prosperini L, Haggiag S, Tortorella C, Galgani S, Gasperini C. Age-related adverse events of disease-modifying treatments for multiple sclerosis: A meta-regression. *Mult Scler J*. 2021;27(9):1391-1402. doi:10.1177/1352458520964778
170. Schweitzer F, Laurent S, Fink GR, et al. Age and the risks of high-efficacy disease modifying drugs in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(3):305. doi:10.1097/WCO.0000000000000701
171. Jakimovski D, Eckert SP, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. Considering patient age when treating multiple sclerosis across the adult lifespan. *Expert Rev Neurother*. 2021;21(3):353-364. doi:10.1080/14737175.2021.1886082
172. Macaron G, Larochelle C, Arbour N, et al. Impact of aging on treatment considerations for multiple sclerosis patients. *Front Neurol*. 2023;14. doi:10.3389/fneur.2023.1197212
173. Graves JS, Krysko KM, Hua LH, Absinta M, Franklin RJM, Segal BM. Ageing and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2023;22(1):66-77. doi:10.1016/S1474-4422(22)00184-3

174. Vollmer BL, Wolf AB, Sillau S, Corboy JR, Alvarez E. Evolution of Disease Modifying Therapy Benefits and Risks: An Argument for De-escalation as a Treatment Paradigm for Patients With Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 2022;12. doi:10.3389/fneur.2021.799138
175. Jacober SLS, Disanto G, Sacco R, et al. Interplay between age and disease-modifying treatments in influencing infection risk in multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2023;29(14):1765-1775. doi:10.1177/13524585231199820
176. Fernández Ó, Sörensen PS, Comi G, et al. Managing multiple sclerosis in individuals aged 55 and above: a comprehensive review. *Front Immunol.* 2024;15. doi:10.3389/fimmu.2024.1379538
177. Ragonese P, Aridon P, Vazzoler G, et al. Association between multiple sclerosis, cancer risk, and immunosuppressant treatment: a cohort study. *BMC Neurol.* 2017;17:155. doi:10.1186/s12883-017-0932-0
178. de Jong HJL, Kingwell E, Shirani A, et al. Evaluating the safety of β -interferons in MS. *Neurology.* 2017;88(24):2310-2320. doi:10.1212/WNL.0000000000004037
179. Capkun G, Dahlke F, Lahoz R, et al. Mortality and comorbidities in patients with multiple sclerosis compared with a population without multiple sclerosis: An observational study using the US Department of Defense administrative claims database. *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4(6):546-554. doi:10.1016/j.msard.2015.08.005
180. Collongues N, Durand-Dubief F, Lebrun-Frenay C, et al. Cancer and multiple sclerosis: 2023 recommendations from the French Multiple Sclerosis Society. *Mult Scler J.* 2024;30(7):899-924. doi:10.1177/13524585231223880
181. Melamed E, Lee MW. Multiple Sclerosis and Cancer: The Ying-Yang Effect of Disease Modifying Therapies. *Front Immunol.* 2020;10. doi:10.3389/fimmu.2019.02954
182. Nesbitt C, Van Der Walt A, Butzkueven H, Devitt B, Jokubaitis VG. Multiple sclerosis and cancer: Navigating a dual diagnosis. *Mult Scler J.* 2024;30(14):1714-1736. doi:10.1177/13524585241274523
183. Nylander AN, Singh J, Poole S, et al. Clinical course of multiple sclerosis and patient experiences during breast cancer treatment. *Mult Scler J.* 2023;29(8):967-978. doi:10.1177/13524585231175975
184. Öztürk B, Taşkıran E, Demir S, et al. Real-world evidence from Türkiye on cancer risk and treatment exposure in multiple sclerosis: A histopathology-verified, registry-based study. *Mult Scler Relat Disord.* 2025;100. doi:10.1016/j.msard.2025.106547
185. Yalachkov Y, Dabanli D, Wenger KJ, Forster MT, Steinbach JP, Voss M. Concurrent CNS tumors and multiple sclerosis: retrospective single-center cohort study and lessons for the clinical management. *Neurol Sci.* 2022;43(9):5513-5522. doi:10.1007/s10072-022-06142-4
186. Kieseier BC, Jeffery DR. Chemotherapeutics in the treatment of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2010;3(5):277-291. doi:10.1177/1756285610379885
187. Brochet B, Deloire MSA, Perez P, et al. Double-Blind Controlled Randomized Trial of Cyclophosphamide versus Methylprednisolone in Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *PloS One.* 2017;12(1):e0168834. doi:10.1371/journal.pone.0168834

188. Zephir H, De Seze J, S  n  chal O, et al. [Treatment of progressive multiple sclerosis with cyclophosphamide]. *Rev Neurol (Paris)*. 2002;158(1):65-69.
189. Habtany Y, Khattab H, Haddouali K, Elotmani H, El Moutawakil B, Rafai MA. Traitement de fond de la sclérose en plaques par cyclophosphamide : expérience du département de Neurologie de Casablanca – Maroc sur 16 ans. *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174:S157-S158. doi:10.1016/j.neurol.2018.01.361
190. Goodkin DE, Rudick RA, VanderBrug Medendorp S, et al. Low-dose (7.5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1995;37(1):30-40. doi:10.1002/ana.410370108
191. Gray O, McDonnell GV, Forbes RB. Methotrexate for multiple sclerosis - Gray, O - 2004 | Cochrane Library. Accessed June 15, 2025. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003208.pub2/full>
192. Rammohan K, Giovannoni G, Comi G, et al. Cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis: Efficacy across patient subgroups from the phase III CLARITY study. *Mult Scler Relat Disord*. 2012;1(1):49-54. doi:10.1016/j.msard.2011.08.006
193. Hartung HP, Gonsette R, König N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet Lond Engl*. 2002;360(9350):2018-2025. doi:10.1016/S0140-6736(02)12023-X
194. Steingo B, Al Malik Y, Bass AD, et al. Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in patients with RRMS: 12-year follow-up of CAMMS223. *J Neurol*. 2020;267(11):3343-3353. doi:10.1007/s00415-020-09983-1
195. Bigaut K, Collongues N. Intérêt du rituximab dans les SEP progressives. *Prat Neurol - FMC*. 2020;11(1):1-9. doi:10.1016/j.praneu.2019.10.007
196. Gelibter S, Saraceno L, Pirro F, Susani EL, Protti A. As time goes by: Treatment challenges in elderly people with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2024;391. doi:10.1016/j.jneuroim.2024.578368
197. Fernández   , S  rensen PS, Comi G, et al. Managing multiple sclerosis in individuals aged 55 and above: a comprehensive review. *Front Immunol*. 2024;15. doi:10.3389/fimmu.2024.1379538
198. Vollmer BL, Wolf AB, Sillau S, Corboy JR, Alvarez E. Evolution of Disease Modifying Therapy Benefits and Risks: An Argument for De-escalation as a Treatment Paradigm for Patients With Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2022;12. doi:10.3389/fneur.2021.799138
199. Macaron G, Larochele C, Arbour N, et al. Impact of aging on treatment considerations for multiple sclerosis patients. *Front Neurol*. 2023;14. doi:10.3389/fneur.2023.1197212
200. Portaccio E, Betti M, De Meo E, et al. Age-dependent response to initial highly effective treatment in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2025;31(8):985-994. doi:10.1177/13524585251345317
201. Stopping Disease-Modifying Therapy in Nonrelapsing Multiple Sclerosis. Published online January 1, 2017. Accessed November 19, 2025. <https://www.ijmsc.org/view/stopping-disease-modifying-therapy-in-nonrelapsing-multiple-sclerosis>
202. Miller AE. Switching or Discontinuing Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis. *Continuum*. 2016;22(3):851-863. doi:10.1212/CON.0000000000000327

203. Fagius J, Feresiadou A, Larsson EM, Burman J. Discontinuation of disease modifying treatments in middle aged multiple sclerosis patients. First line drugs vs natalizumab. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;12:82-87. doi:10.1016/j.msard.2017.01.009
204. Bsteh G, Feige J, Ehling R, et al. Discontinuation of disease-modifying therapies in multiple sclerosis – Clinical outcome and prognostic factors. *Mult Scler J*. 2017;23(9):1241-1248. doi:10.1177/1352458516675751
205. Yano H, Gonzalez C, Healy BC, Glanz BI, Weiner HL, Chitnis T. Discontinuation of disease-modifying therapy for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Effect on clinical and MRI outcomes. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;35:119-127. doi:10.1016/j.msard.2019.07.021
206. Olival GS do, Cavenaghi VB, Serafim V, Thomaz RB, Tilbery CP. Medication withdrawal may be an option for a select group of patients in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71:516-520. doi:https://doi.org/10.1590/0004-282X20130081
207. Kaminsky AL, Omorou AY, Soudant M, et al. Discontinuation of disease-modifying treatments for multiple sclerosis in patients aged over 50 with disease Inactivity. *J Neurol*. 2020;267(12):3518-3527. doi:10.1007/s00415-020-10029-9
208. Kister I, Spelman T, Alroughani R, et al. Discontinuing disease-modifying therapy in MS after a prolonged relapse-free period: a propensity score-matched study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(10):1133-1137. doi:10.1136/jnnp-2016-313760
209. Lonergan R, Kinsella K, Duggan M, Jordan S, Hutchinson M, Tubridy N. Discontinuing disease-modifying therapy in progressive multiple sclerosis: can we stop what we have started? *Mult Scler J*. 2009;15(12):1528-1531. doi:10.1177/1352458509351730
210. Bonenfant J, Bajeux E, Deburghgraeve V, Le Page E, Edan G, Kerbrat A. Can we stop immunomodulatory treatments in secondary progressive multiple sclerosis? *Eur J Neurol*. 2017;24(2):237-244. doi:10.1111/ene.13181
211. Hua LH, Fan TH, Conway D, Thompson N, Kinzy TG. Discontinuation of disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis over age 60. *Mult Scler J*. 2019;25(5):699-708. doi:10.1177/1352458518765656
212. Prosperini L, Kinkel RP, Miravalle AA, Iaffaldano P, Fantaccini S. Post-natalizumab disease reactivation in multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12:1756286419837809. doi:10.1177/1756286419837809
213. O'Connor PW, Goodman A, Kappos L, et al. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;76(22):1858-1865. doi:10.1212/WNL.0b013e31821e7c8a
214. Kerbrat A, Le Page E, Leray E, et al. Natalizumab and drug holiday in clinical practice: an observational study in very active relapsing remitting multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci*. 2011;308(1-2):98-102. doi:10.1016/j.jns.2011.05.043
215. Killestein J, Vennegoor A, Strijbis EM, et al. Natalizumab drug holiday in multiple sclerosis: poorly tolerated. *Ann Neurol*. 2010;68(3):392-395. doi:10.1002/ana.22074

216. Frau J, Sormani MP, Signori A, et al. Clinical activity after fingolimod cessation: disease reactivation or rebound? *Eur J Neurol*. 2018;25(10):1270-1275. doi:10.1111/ene.13694
217. Havla JB, Pellkofer HL, Meinl I, Gerdes LA, Hohlfeld R, Kümpfel T. Rebound of disease activity after withdrawal of fingolimod (FTY720) treatment. *Arch Neurol*. 2012;69(2):262-264. doi:10.1001/archneurol.2011.1057
218. Hatcher SE, Waubant E, Nourbakhsh B, Crabtree-Hartman E, Graves JS. Rebound Syndrome in Patients With Multiple Sclerosis After Cessation of Fingolimod Treatment. *JAMA Neurol*. 2016;73(7):790-794. doi:10.1001/jamaneurol.2016.0826
219. Hakiki B, Portaccio E, Giannini M, Razzolini L, Pastò L, Amato MP. Withdrawal of fingolimod treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis: report of six cases. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2012;18(11):1636-1639. doi:10.1177/1352458512454773
220. de Seze J, Dive D, Ayrignac X, et al. Narrative Review on the Use of Cladribine Tablets as Exit Therapy for Stable Elderly Patients with Multiple Sclerosis. *Neurol Ther*. 2024;13(3):519-533. doi:10.1007/s40120-024-00603-y
221. Kaminsky AL, Omorou AY, Soudant M, et al. Discontinuation of disease-modifying treatments for multiple sclerosis in patients aged over 50 with disease Inactivity. *J Neurol*. 2020;267(12):3518-3527. doi:10.1007/s00415-020-10029-9
222. Boremalm M, Sundström P, Salzer J. Discontinuation and dose reduction of rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol*. 2021;268(6):2161-2168. doi:10.1007/s00415-021-10399-8
223. Juto A, Fink K, Al Nimer F, Piehl F. Interrupting rituximab treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis; no evidence of rebound disease activity. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;37:101468. doi:10.1016/j.msard.2019.101468
224. Alroughani R, Inshasi J, Farouk S, et al. Role of Immune Reconstitution Therapy with Cladribine Tablets in the Management of Relapsing Multiple Sclerosis in Older Patients. *Neurol Ther*. 2025;14(4):1169-1184. doi:10.1007/s40120-025-00767-1
225. Zanghì A, Gallo A, Avolio C, et al. Exit Strategies in Natalizumab-Treated RRMS at High Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: a Multicentre Comparison Study. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2021;18(2):1166-1174. doi:10.1007/s13311-021-01037-2
226. Brown JD, Muston BT, Massey J. Switching from natalizumab to an anti-CD20 monoclonal antibody in relapsing remitting multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2024;86:105605. doi:10.1016/j.msard.2024.105605
227. Corboy JR, Fox RJ, Cutter G, et al. DISCOntinuation of disease-modifying therapies in MS: The DISCOMS extension trial. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2025;31(2):159-173. doi:10.1177/13524585241303489
228. Corboy JR, Fox RJ, Kister I, et al. Risk of new disease activity in patients with multiple sclerosis who continue or discontinue disease-modifying therapies (DISCOMS): a multicentre, randomised, single-blind, phase 4, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2023;22(7):568-577. doi:10.1016/S1474-4422(23)00154-0

229. Naseri A, Nasiri E, Sahraian MA, Daneshvar S, Talebi M. Clinical Features of Late-Onset Multiple Sclerosis: a Systematic Review and Meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;50. doi:10.1016/j.msard.2021.102816
230. Nociti V, Romozzi M, Mirabella M, Nociti V, Romozzi M, Mirabella M. Challenges in Diagnosis and Therapeutic Strategies in Late-Onset Multiple Sclerosis. *J Pers Med*. 2024;14(4). doi:10.3390/jpm14040400
231. Steinegger L, Kana V, Nierobisch N, et al. Distinct clinical, imaging, and cerebrospinal fluid profiles in people with late-onset multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2025;97. doi:10.1016/j.msard.2025.106399
232. Guío-Sánchez C, Carrillo-Martínez JC, Duarte L, et al. Demographic and clinical profile of late-onset multiple sclerosis: Descriptive analysis in a Colombian reference centre. *Mult Scler Relat Disord*. 2025;101. doi:10.1016/j.msard.2025.106592
233. Sivacı AÖ, Seferoğlu M, Çınar BP, et al. Clinical and demographic characteristics of late-onset multiple sclerosis: LOMS-TR study. *Mult Scler Relat Disord*. 2024;84. doi:10.1016/j.msard.2024.105469
234. Ahmad S, Graham EL, Lancki N, Caldito NG, Perez-Giraldo G, Cohen BA. Response to therapy in a cohort of patients with late-onset multiple sclerosis. *Mult Scler J – Exp Transl Clin*. 2025;11(3):20552173251360357. doi:10.1177/20552173251360357
235. Robin C, Rollot F, Lefort M, et al. Use of Disease-Modifying Therapies in Patients With Late-Onset Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2025;105(3):e213744. doi:10.1212/WNL.0000000000213744
236. Al-Araji S, Moccia M, Jha A, et al. Effectiveness of Disease-Modifying Therapies in Patients With Late-Onset Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2025;105(4):e213967. doi:10.1212/WNL.0000000000213967
237. Zanghì A, Avolio C, Amato MP, et al. First-line therapies in late-onset multiple sclerosis: An Italian registry study. *Eur J Neurol*. 2021;28(12):4117-4123. doi:10.1111/ene.15006
238. van der Walt A, Strijbis EMM, Bridge F, et al. Advancing multiple sclerosis management in older adults. *Nat Rev Neurol*. 2025;21(8):432-448. doi:10.1038/s41582-025-01115-5
239. Fernández Ó, Sörensen PS, Comi G, et al. Managing multiple sclerosis in individuals aged 55 and above: a comprehensive review. *Front Immunol*. 2024;15. doi:10.3389/fimmu.2024.1379538
240. Al-Araji S, Moccia M, Jha A, et al. Effectiveness of Disease-Modifying Therapies in Patients With Late-Onset Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2025;105(4):e213967. doi:10.1212/WNL.0000000000213967
241. Foong YC, Merlo D, Gresle M, et al. Comparing ocrelizumab to interferon/glatiramer acetate in people with multiple sclerosis over age 60. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2024;95(8):767-774. doi:10.1136/jnnp-2023-332883
242. Loke YK, Mattishent K. Propensity score methods in real-world epidemiology: A practical guide for first-time users. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(S3):13-20. doi:10.1111/dom.13926
243. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivar Behav Res*. 2011;46(3):399-424. doi:10.1080/00273171.2011.568786

244. Benedetto U, Head SJ, Angelini GD, Blackstone EH. Statistical primer: propensity score matching and its alternatives†. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(6):1112-1117. doi:10.1093/ejcts/ezy167
245. Propensity-score matching with competing risks in survival analysis - Austin - 2019 - Statistics in Medicine - Wiley Online Library. Accessed December 17, 2025. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/sim.8008>
246. Desai RJ, Franklin JM. Alternative approaches for confounding adjustment in observational studies using weighting based on the propensity score: a primer for practitioners. Published online October 23, 2019. doi:10.1136/bmj.l5657
247. Austin PC. The use of propensity score methods with survival or time-to-event outcomes: reporting measures of effect similar to those used in randomized experiments. *Stat Med*. 2014;33(7):1242-1258. doi:10.1002/sim.5984
248. Lu B. Propensity Score Matching with Time-Dependent Covariates. *Biometrics*. 2005;61(3):721-728. doi:10.1111/j.1541-0420.2005.00356.x
249. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivar Behav Res*. 2011;46(3):399-424. doi:10.1080/00273171.2011.568786
250. Richey M, Maciejewski ML, Zepel L, et al. A comparison of time-varying propensity score vs sequential stratification approaches to longitudinal matching with a time-varying treatment. *BMC Med Res Methodol*. 2024;24(1):280. doi:10.1186/s12874-024-02391-3
251. Zhao QY, Luo JC, Su Y, Zhang YJ, Tu GW, Luo Z. Propensity score matching with R: conventional methods and new features. *Ann Transl Med*. 2021;9(9):812-812. doi:10.21037/atm-20-3998
252. Lefort M, Foucher Y, Lenain R, Vukusic S, Edan G, Leray E. Long-term effect of first-line injectable multiple sclerosis treatments: Input of a time-dependent propensity score. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020;29(12):1680-1688. doi:10.1002/pds.5154
253. Moraffah R, Sheth P, Karami M, et al. Causal inference for time series analysis: problems, methods and evaluation. *Knowl Inf Syst*. 2021;63(12):3041-3085. doi:10.1007/s10115-021-01621-0
254. Stuart EA. Matching methods for causal inference: A review and a look forward. *Stat Sci Rev J Inst Math Stat*. 2010;25(1):1-21. doi:10.1214/09-STS313
255. Inverse Probability of Treatment Weighting (Propensity Score) using the Military Health System Data Repository and National Death Index | Protocol (Translated to French). Accessed January 26, 2024. <https://www.jove.com/fr/v/59825/inverse-probability-treatment-weighting-propensity-score-using?language=French>
256. ROSENBAUM PR, RUBIN DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*. 1983;70(1):41-55. doi:10.1093/biomet/70.1.41
257. barry A katharine. Scores de propension (1/2) : utilité et limites des méthodes usuelles. SoEpidemio. January 5, 2021. Accessed February 8, 2024. <https://soepidemio.com/2021/01/05/scores-de-propension-1-2-utilite-et-limites-des-methodes-usuelles/>

258. Pirracchio R, Carone M, Rigon MR, Caruana E, Mebazaa A, Chevret S. Propensity score estimators for the average treatment effect and the average treatment effect on the treated may yield very different estimates. *Stat Methods Med Res*. 2016;25(5):1938-1954. doi:10.1177/0962280213507034
259. Overview of Propensity Score Analysis. Practical Propensity Score Methods Using R. Accessed January 22, 2024. <https://www.practicalpropensityscore.com/overview.html>
260. Applying Propensity Score Methods in Clinical Research in Neurology | Neurology. Accessed December 17, 2025. <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000012777>
261. Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Stat Med*. 2015;34(28):3661-3679. doi:10.1002/sim.6607
262. Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, Glynn RJ, Avorn J, Stürmer T. Variable Selection for Propensity Score Models. *Am J Epidemiol*. 2006;163(12):1149-1156. doi:10.1093/aje/kwj149
263. Hernán MA, Robins JM. Longitudinal Causal Inference. In: Wright JD, ed. *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences (Second Edition)*. Elsevier; 2015:340-344. doi:10.1016/B978-0-08-097086-8.42100-8
264. Asami M. Comparison of Estimation Methods in Causal Inference. Medium. May 26, 2022. Accessed January 22, 2024. <https://python.plainenglish.io/comparison-of-estimation-methods-in-causal-inference-16f5ac9ed122>
265. Carrasco G. *Chapter 3 G-Computation | Causal Inference*. Accessed January 22, 2024. <https://bookdown.org/gabc91/causinf/g-computation.html>
266. Naimi AI, Cole SR, Kennedy EH. An introduction to g methods. *Int J Epidemiol*. 2017;46(2):756-762. doi:10.1093/ije/dyw323
267. Snowden JM, Rose S, Mortimer KM. Implementation of G-Computation on a Simulated Data Set: Demonstration of a Causal Inference Technique. *Am J Epidemiol*. 2011;173(7):731-738. doi:10.1093/aje/kwq472
268. causal-inference-visual-guides/visual-guides/G-Computation.pdf at master · kathoffman/causal-inference-visual-guides. GitHub. Accessed January 5, 2024. <https://github.com/kathoffman/causal-inference-visual-guides/blob/master/visual-guides/G-Computation.pdf>
269. Chatton A, Rohrer JM. The Causal Cookbook: Recipes for Propensity Scores, G-Computation, and Doubly Robust Standardization. *Adv Methods Pract Psychol Sci*. 2024;7(1):25152459241236149. doi:10.1177/25152459241236149
270. Chatton A, Le Borgne F, Leyrat C, Foucher Y. G-computation et pondération sur le score de propension en analyse de survie. *Rev Dépidémiologie Santé Publique*. 2020;68:S113-S113. doi:10.1016/j.respe.2020.03.032
271. Wang A, Arah O. G-Computation Demonstration in Causal Mediation Analysis. *Eur J Epidemiol*. 2015;30. doi:10.1007/s10654-015-0100-z
272. Wang A, Nianogo RA, Arah OA. G-computation of average treatment effects on the treated and the untreated. *BMC Med Res Methodol*. 2017;17:3. doi:10.1186/s12874-016-0282-4

273. Kawahara T, Shiba K, Tsuchiya A. Application of Causal Inference Methods in the Analysis of Observational Neurosurgical Data: G-Formula and Marginal Structural Model. *World Neurosurg.* 2022;161:310-315. doi:10.1016/j.wneu.2021.09.141
274. Höfler M. Causal inference based on counterfactuals. *BMC Med Res Methodol.* 2005;5(1):28. doi:10.1186/1471-2288-5-28
275. REISS J. Causality and Causal Inference in Medicine. In: *The Routledge Companion to Philosophy of Medicine*. Routledge; 2016.
276. Funk MJ, Westreich D, Wiesen C, Stürmer T, Brookhart MA, Davidian M. Doubly Robust Estimation of Causal Effects. *Am J Epidemiol.* 2011;173(7):761-767. doi:10.1093/aje/kwq439
277. Robins J, Sued M, Lei-Gomez Q, Rotnitzky A. Comment: Performance of Double-Robust Estimators When “Inverse Probability” Weights Are Highly Variable. *Stat Sci.* 2008;22. doi:10.1214/07-STS227D
278. Loiseau N, Trichelair P, He M, et al. External control arm analysis: an evaluation of propensity score approaches, G-computation, and doubly debiased machine learning. *BMC Med Res Methodol.* 2022;22(1):335. doi:10.1186/s12874-022-01799-z
279. Chatton A, Borgne FL, Leyrat C, Foucher Y. G-computation and doubly robust standardisation for continuous-time data: A comparison with inverse probability weighting. *Stat Methods Med Res.* 2022;31(4):706-718. doi:10.1177/09622802211047345
280. Frank EK& H. *Chapter 6 TMLE | R Guide for TMLE in Medical Research*. Accessed January 11, 2024. <https://ehsanx.github.io/TMLEworkshop/tmle.html>
281. Lee D, Yang S, Wang X. Doubly robust estimators for generalizing treatment effects on survival outcomes from randomized controlled trials to a target population. *J Causal Inference.* 2022;10(1):415-440. doi:10.1515/jci-2022-0004
282. Keogh RH, Gran JM, Seaman SR, Davies G, Vansteelandt S. Causal inference in survival analysis using longitudinal observational data: Sequential trials and marginal structural models. *Stat Med.* 2023;42(13):2191-2225. doi:10.1002/sim.9718
283. Aplicación de modelos estructurales marginales para estimar los efectos de la terapia antirretroviral en 5 cohortes de seroconvertidores al virus de la inmunodeficiencia humana. Accessed January 8, 2024. <https://www.gacetasanitaria.org/es-pdf-S021391110771974X>
284. Huang Y. Predictive factors for the progression of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurol Sci.* 2025;46(8):3765-3773. doi:10.1007/s10072-025-08142-6
285. Mahler MR, Magyari M, Pontieri L, et al. Prognostic factors for disease activity in newly diagnosed teriflunomide-treated patients with multiple sclerosis: a nationwide Danish study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2024;95(10):979-987. doi:10.1136/jnnp-2023-333265
286. Robin C, Rollot F, Lefort M, et al. Use of Disease-Modifying Therapies in Patients With Late-Onset Multiple Sclerosis. *Neurology.* 2025;105(3):e213744. doi:10.1212/WNL.00000000000213744
287. Al-Araji S, Moccia M, Jha A, et al. Effectiveness of Disease-Modifying Therapies in Patients With Late-Onset Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Neurology.* 2025;105(4):e213967. doi:10.1212/WNL.00000000000213967

288. Lin M, Zhang J, Zhang Y, Luo J, Shi S. Ocrelizumab for multiple sclerosis. Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS Group, ed. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;2022(5). doi:10.1002/14651858.CD013247.pub2
289. Masson E. Intérêt du rituximab dans les SEP progressives. EM-Consulte. Accessed November 20, 2025. <https://www.em-consulte.com/article/1350119/interet-du-rituximab-dans-les-sep-progressives>
290. Corboy JR, Fox RJ, Kister I, et al. Risk of new disease activity in patients with multiple sclerosis who continue or discontinue disease-modifying therapies (DISCOMS): a multicentre, randomised, single-blind, phase 4, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2023;22(7):568-577. doi:10.1016/S1474-4422(23)00154-0
291. Corboy JR, Fox RJ, Cutter G, et al. DISCOntinuation of disease-modifying therapies in MS: The DISCOMS extension trial. *Mult Scler J*. 2025;31(2):159-173. doi:10.1177/13524585241303489
292. Mrochen A, Meuth SG, Pfeuffer S. Should we stay or should we go? Recent insights on drug discontinuation in multiple sclerosis. *Neurol Res Pract*. 2025;7(1):25. doi:10.1186/s42466-025-00379-y

Étude de l'impact des stratégies thérapeutiques chez le sujet âgé de plus de 50 ans atteint de sclérose en plaques

Résumé

La prise en charge des patients atteints de sclérose en plaques (SEP) âgés de plus de 50 ans pose des dilemmes cliniques du fait que l'activité de la SEP diminue avec l'âge et que le risque de survenue d'infections opportunistes et de développement néoplasique augmente.

Dans cette thèse, nous évaluons via différentes méthodes d'estimation causale : l'impact des traitements anticancéreux sur le devenir de la SEP chez des patients atteints de SEP et de cancer, l'effet de l'arrêt thérapeutique des traitements de haute efficacité (HET) chez le patient stable après 50 ans et l'effet des stratégies d'escalade et d'induction chez les patients à début tardif (après 50 ans).

Nos résultats montrent un effet protecteur global des chimiothérapies sur le risque de survenue de poussées, un effet délétère de l'arrêt de l'HET sur l'activité de la maladie et un risque accru de survenue de poussées avec le choix d'une stratégie d'escalade plutôt que d'induction.

Mots clés : sclérose en plaques, immunosénescence, neuroprotection, stratégies thérapeutiques et méthodes causales

Study of the therapeutic strategies impact among multiple sclerosis patients over 50

Abstract

The management of patients with multiple sclerosis (MS) over 50 presents clinical dilemmas, as MS activity decreases with age whilst the risk of opportunistic infections and neoplastic development increases.

In this thesis, we use various causal inference methods to assess : impact of anticancer treatments on the course of MS among patients with both MS and cancer, effect of discontinuing high-efficacy treatments (HET) among stable patients over 50, and effect of escalation versus induction strategies among patients with late-onset MS (after the age of 50).

Our results show an overall protective effect of chemotherapies on relapse risk, a deleterious effect of discontinuing HET on disease activity and an increased risk of relapse when choosing an escalation strategy rather than an induction strategy.

Keywords : multiple sclerosis, immunosenescence, neuroprotection, therapeutical strategies and causal methods