

N° 270 • Volume 27 • Octobre 2024 • 25 € • Cahier 2

LES TEMPS FORTS

Avignon - du 3 au 5 octobre 2024

DU 37^e CONGRÈS DE L'ANLLF

La 37^e édition du congrès annuel de l'ANLLF a de nouveau répondu à nos attentes, dans ce lieu magique qu'est le Palais des Papes d'Avignon. Amener à notre connaissance de nouveaux sujets est toujours une gageure. Nos ateliers pratiques toujours un grand succès, la conférence généraliste "art et science" a suscité un vif intérêt. Les actualités thérapeutiques nous ont permis des mises à jour nécessaires sur l'épilepsie, la sclérose en plaques et la médecine nucléaire. Une session sur la douleur a éclairci nos pratiques sur l'utilisation des antimigraineux émergents et brillamment sur les implications

anatomiques du nerf trijumeau dans les algies crânio-faciales. Plusieurs signes non moteurs de la maladie de Parkinson ont été abordés avec grande précision. Le point d'orgue a été le *continuum* portant sur les liens entre atteintes infectieuses et émergences des maladies inflammatoires, ouvrant des perspectives sur les cibles en immunothérapie. Vous l'aurez compris, venir à ces journées ne se discute plus ! Vous trouverez dans ce numéro spécial de *Neurologies* le résumé des différentes communications.

À vous de les découvrir.



Laurent Suchet

Secrétaire général
de l'ANLLF,
Marseille



Iban Sangla

Président du comité
local d'organisation,
Saint-Victoret



Maladie frontale : psy ou pas psy, telle est la question !



Catherine Thomas-Antérion

Plein Ciel, Lyon ; EA 3082 Université Lyon 2

L'échelle DAPHNE

Dans la forme comportementale de la dégénérescence lobaire fronto-temporale (DFTc), maladie à expression comportementale, l'échelle DAPHNE a une bonne sensibilité et spécificité avec un cut off à 4/6 ou 15/40. Elle recherche la Désinhibition, l'Apathie, les Persévérations, l'Hyperoralité, la Négligence et le manque d'Empathie.

Cognition et imagerie

Si évaluer la cognition est important, il faut rappeler que les troubles cognitifs sont absents dans 30 % des cas. Les tableaux amnésiques (contrairement aux données des critères de 2011 qui les excluent) existent dans 30 % des cas et leur ampleur est comparable à ceux de la maladie d'Alzheimer (étude pré-AL).

Si les épreuves de cognition sociale doivent faire partie du bilan de base, certaines méta-analyses soulignent que les difficultés des fonctions exécutives, de l'attention, de la mémoire et de la cognition sociale ne permettent pas de distinguer les patients avec DFTc de certaines pathologies psychiatriques actives. L'IRM et la ¹⁸FDG-TEP sont un élément important du diagnostic neurologique lorsqu'elles objectivent atrophie ou hypométabolisme franc. Toutefois, lorsque ces examens sont normaux avec une clinique très évocatrice de DFTc et l'absence d'un diagnostic

psychiatrique alternatif, il faut se poser la question du diagnostic de phénotype. Le suivi clinique et en imagerie est nécessaire. Il existe quatre observations dans la littérature où une mutation C9ORF72 a été trouvée et deux diagnostics anatomocliniques de DLFT à ubiquitine. A contrario, deux autopsies ont conclu à l'absence de pathologie dégénérative.

Maladies neurologiques à présentation comportementale

Parmi les situations neurologiques pseudopsychiatriques pouvant ressembler ou mimer une DFTc, il faut penser aux situations vasculaires que l'IRM rattrape, à la MCL prodromale notamment apathique et à la maladie de Huntington sans chorée...

Maladie psychiatrique avec troubles cognitifs

Dans certaines familles C9ORF72, le gène a été retrouvé chez des apparentés présentant des psychoses, ce qui suggère une variété très grande des phénotypes en lien avec ce gène et un continuum possible...

Les sujets bipolaires de type 1 (BP1) peuvent développer des TNC légers dans 30 à 70 % des cas ; 10 % des patients ont des TNC majeurs à 70 ans. Certains pourraient avoir des TNC en lien direct avec la maladie. Des travaux prospectifs soulignent en effet « la dégénérescence » progressive avec

une réduction de l'épaisseur du ruban cortical (amygdale, hippocampe) et du thalamus dans la BP1.

Ceci pose la question du vieux concept de « démence vésanique » notamment quand l'autopsie n'objective pas de maladie neurodégénérative. Les patients BP1 peuvent sinon développer une maladie neurologique (sans sur-représentation de l'une ou de l'autre) avec une présentation prodromale modifiée ou influencée par la bipolarité. Enfin, on discute depuis peu le vieillissement modifié des personnes avec développement particulier : expression d'une « hypofrontalité », là où le fonctionnement était auparavant tachypsychique.

L'examen clinique, le suivi et le nécessaire échange entre psychiatre et neurologue font consensus pour optimiser le diagnostic [1].

Thomas-Antérion C.
Démences fronto-temporales comportementales : diagnostics différentiels psychiatriques et comorbidités. Ateliers 1. Congrès de l'ANLLF 2024.

1. Pressman PS, Matlock D, Ducharme S. Distinguishing Behavioral Variant Frontotemporal Dementia from Primary Psychiatric Disorders: A Review of Recently Published Consensus Recommendations from the Neuropsychiatric International Consortium for Frontotemporal Dementia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2021 ; 33 : 152-6.

Effets secondaires neurologiques des inhibiteurs de checkpoints immunitaires



Jérôme Honnorat

Service de neuro-oncologie, hôpital Pierre Wertheimer, Lyon-Bron

Les inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI) sont une nouvelle classe de biomédicaments oncologiques qui renforcent l'immunité antitumorale et qui ont révolutionné la prise en charge de certains cancers, notamment les mélanomes. Le nombre de molécules disponibles et les essais cliniques se multiplient, augmentant très régulièrement le nombre d'indications de ces thérapies dans les cancers solides. En bloquant les capacités d'inhibition de l'action des lymphocytes, les ICI sont susceptibles de libérer des lymphocytes autoréactifs et donc de provoquer des maladies auto-immunes. Ces complications sont très fréquentes, proches de 50 % des patients, mais touchent essentiellement la peau, le système digestif ou le système endocrinien. Les corticoïdes et les suppléments hormonaux sont généralement suffisants pour traiter les patients.

Plus rarement, des complications auto-immunes peuvent toucher le système nerveux, chez 1 à 3 % des patients. Les neurologues vont donc être amenés à voir de plus en plus fréquemment ce type de patients. Il est donc important d'en connaître la séméiologie.

Atteintes périphériques

Ce sont les atteintes du système nerveux périphérique qui sont les plus fréquentes avec notamment des

atteintes musculaires (et il faut alors vérifier l'absence d'atteinte du muscle cardiaque qui fait le pronostic), des atteintes du nerf périphérique, avec des syndromes de Guillain-Barré, ou des atteintes myasthéniques avec des anticorps anti-RACH. Ces atteintes sont généralement sensibles aux corticoïdes et aux immunoglobulines intraveineuses et ont un assez bon pronostic.

Atteintes centrales

Les atteintes centrales sont un peu plus rares avec deux grandes catégories, des méningites ou des encéphalites diffuses, qui sont généralement de bon pronostic et répondent aux corticoïdes, ou des atteintes plus focalisées qui miment les syndromes neurologiques paranéoplasiques (SNP).

Syndromes neurologiques paranéoplasiques

Les SNP post-immunitaires par ICI affectent principalement le SNC et sont fréquemment associés à des anticorps onconeuraux et à des types de cancer que l'on retrouve couramment dans les SNP spontanés, comme les cancers du poumon à petites cellules ou les adénocarcinomes du poumon. Les SNP post-ICI ont un pronostic neurologique bien moins bon que les autres événements neurologiques indésirables des ICI. De ce fait, un

diagnostic précoce et l'instauration d'un traitement immunosuppresseur sont probablement cruciaux pour prévenir l'accumulation de handicaps neurologiques. Il est important de noter que les anticorps onconeuraux trouvés chez les patients atteints de SNP post-ICI sont parfois détectés avant le traitement, ce qui indique que ces anticorps pourraient aider à prédire le développement d'événements indésirables neurologiques. Des preuves expérimentales et cliniques suggèrent que les SNP post-ICI partagent probablement des caractéristiques immunologiques avec les SNP spontanés. Par conséquent, l'étude des SNP post-ICI peut aider à déchiffrer l'immunopathogénèse des SNP spontanés et à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

Il faut garder en tête que le pronostic tumoral est un élément majeur de la prise en charge de ces patients. Les traitements doivent donc être discutés entre neurologues et oncologues pour adapter les prises en charge au cas par cas. Il n'est pas impossible de proposer une réintroduction des ICI sous couverture d'immunomodulateurs si l'évolution tumorale le nécessite.

Honorat J. Cancer et dysimmunité. Plénière : dysimmunité et neurologie. Congrès de l'ANLLF 2024.

Peut-on proposer des solutions aux douleurs neuropathiques ?



Teodor Danaila

Centre expert Parkinson, hôpital Pierre Wertheimer, Lyon-Bron

La douleur est l'un des plus fréquents symptômes non moteurs, concernant 40 à 90 % des personnes atteintes de la maladie de Parkinson (PMP). Elle peut précéder l'installation du syndrome parkinsonien moteur (hypokinésie, rigidité et tremblement) et génère une surconsommation de traitements antalgiques chez les PMP par rapport à la population contrôle. La douleur semble être corrélée statistiquement à l'âge, au sexe féminin, aux formes plus sévères de maladie, à la présence de fluctuations (et surtout non motrices), ainsi qu'à l'existence de troubles du sommeil. Elle reste néanmoins sous-diagnostiquée dans 40 % des cas même chez des neurologues spécialisés, à l'ombre des troubles moteurs.

Formes de douleur

Plusieurs formes de douleur sont décrites chez les PMP :

- **musculosquelettique** (70 %) : sous forme de crampes, d'arthralgie, s'accompagnant de rigidité musculaire, de déformations articulaires, squelettiques, d'une limitation des amplitudes articulaires ainsi que des anomalies posturales (y compris antalgiques)
- **radiculaire - neuropathique périphérique** (14-35 %) : le long d'un trajet nerveux/radiculaire, associant signes sensitifs ou moteurs dans le même territoire (syndromes canaux);
- **dystonique** (4-11 %) : associée aux dyskinésies/dystonies;

- **centrale** (30 %) : sous forme de brûlures, de picotements, de fourmillements, de décharges électriques souvent continues, mal décrites et sans systématisation périphérique;

- **l'akathisie** (40 %) : décrite comme le besoin d'être actif en permanence. Ces différentes formes de douleur ont tendance à s'associer et à être très mobiles, ce qui rend très difficile l'isolement des formes purement neurogènes. Cela explique probablement pourquoi la très grande majorité des articles publiés traitent la douleur des PMP comme un entier.

Mécanismes

Les principaux mécanismes de la douleur sont représentés par une augmentation de l'input nociceptif et un défaut d'inhibition des voies descendantes. Le déficit dopaminergique n'explique qu'en partie ces mécanismes, les deux autres neurotransmetteurs souvent évoqués sont la sérotonine et la noradrénaline.

Évaluation de la douleur

L'évaluation n'est pas encore standardisée, l'auto-questionnaire qui semble répondre à la fois à l'exhaustivité du phénomène douloureux et à la spécificité de la maladie de Parkinson est le KPPQ (King's Parkinson's Disease Pain Questionnaire, **Fig**), disponible gratuitement en ligne.

Prise en charge

La première solution thérapeutique à évoquer devant une PMP douloureuse est l'optimisation du traitement dopaminergique. Sous réserve de leurs potentiels effets indésirables, les autres traitements efficaces sont les antidépresseurs tricycliques, les opioïdes (tramadol ou l'association oxycodone-naloxone), les inhibiteurs de la recapture de sérotonine et noradrénaline ainsi que des antiépileptiques comme la prégabaline et la gabapentine. Les injections de toxine botulique, réservées habituellement aux indications de dystonies (griffe des orteils, dystonie en inversion du pied, etc.), pourraient être une variante intéressante, mais cela se fait dans un cadre hors AMM.

La stimulation cérébrale profonde permet une nette diminution de tous les types de douleurs, y compris celle neuropathique. L'autre alternative chirurgicale est la stimulation médullaire et la pallidotomie.

La rééducation modérée intensive (trois séances hebdomadaires de 70 minutes) pratiquée pendant au minimum 6 mois semble apporter une amélioration notable des douleurs chroniques. Les thérapies électromagnétiques (TMS, RTMS, HFTMS) semblent apporter un effet positif, surtout sur les douleurs neurogènes centrales et éventuellement périphériques.

En cas d'échec, les PMP devraient être orientées vers des centres antidouleurs proposant des traitements très

spécifiques (perfusions de kétamine, patchs de capsaïcine, cannabis thérapeutique) et surtout une prise en soins multidisciplinaire.

Danaila T. Douleurs neuropathiques. Plénière : maladie de Parkinson – signes non moteurs. Congrès de l'ANLLF 2024.

QUESTIONNAIRE SUR LA DOULEUR DANS LA MALADIE DE PARKINSON – KING'S PD PAIN QUEST

N° d'identification du patient : _____ Initiales : _____ Date de naissance : _____
Date de l'évaluation : _____ Homme ☐ Femme ☐ Centre : _____

DOULEUR DANS LA MALADIE DE PARKINSON

Les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson sont bien connus. Cependant, d'autres problèmes comme la douleur peuvent survenir en lien avec la maladie ou son traitement. Il est important que le médecin connaisse le type spécifique de votre douleur, particulièrement si celle-ci est gênante pour vous.

Plusieurs types de douleur sont répertoriés ci-dessous. Veuillez :

- Cocher la case "Oui" si vous avez ressenti ce type de douleur au cours du dernier mois.
- Si vous n'avez pas ressenti ce type de douleur au cours du dernier mois, cochez la case "Non".
- Le médecin ou l'infirmière peut vous poser des questions supplémentaires pour vous aider à décider.

Veuillez noter que ce questionnaire ne concerne que la douleur ressentie au cours des 30 derniers jours.

AVEZ-VOUS RESENTI L'UNE DES DOULEURS SUIVANTES AU COURS DU DERNIER MOIS ?

	oui	non
1. Douleur autour des articulations (y compris liée à l'arthrite)	☐	☐
2. Douleur liée à un organe interne spécifique (par exemple, autour du foie, de l'estomac ou des intestins)	☐	☐
3. Douleur généralisée et non spécifique dans la région de l'estomac	☐	☐
4. Douleur non spécifique et profonde dans le corps : douleur constante, sourde et diffuse	☐	☐
5. Douleur liée aux mouvements involontaires anormaux (douleur dyskinétique)	☐	☐
6. Crampes musculaires douloureuses dans une région spécifique lors des périodes "off" (quand votre médicament ne fonctionne pas)	☐	☐
7. Douleur généralisée lors des périodes "off" (douleur dans tout le corps ou dans des zones non affectées par les crampes musculaires)	☐	☐
8. Douleur liée aux mouvements saccadés des jambes pendant la nuit ou sensation de brûlure désagréable dans les jambes qui s'améliore avec le mouvement (syndrome des jambes sans repos)	☐	☐
9. Douleur liée aux difficultés pour se tourner dans le lit la nuit	☐	☐
10. Douleur lors de la mastication	☐	☐
11. Douleur liée au grincement des dents pendant la nuit	☐	☐
12. Sensation de brûlure dans la bouche	☐	☐
13. Douleur brûlante dans les membres (souvent associée à un gonflement ou à des médicaments)	☐	☐
14. Douleur lancinante/picotements dans les membres	☐	☐

Figure - King's Parkinson's Disease Pain Questionnaire.

Les infections au cours de la vie peuvent-elles accélérer les maladies neurodégénératives ?



Réjane Rua

Centre d'immunologie, Marseille-Luminy

Des analyses multifactorielles récentes à partir de biobanques larges ont montré des liens importants entre des infections comme des encéphalites, des gripes ou des hépatites, ayant précédemment eu lieu dans la vie des personnes, avec la prévalence de maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer, de Parkinson ou la sclérose en plaques. Par exemple, il y avait 20 à 30 fois plus de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer qui avaient eu une encéphalite par le passé [1].

Réservoir homéostatique

Les mécanismes de ces liens ne sont pas encore clairement élucidés, mais l'hypothèse générale stipule que le réservoir du système immunitaire homéostatique diminue au fur et à mesure des infections successives. Celui-ci est important pour nourrir le cerveau, le nettoyer et calmer la réponse immunitaire. Par exemple, les macrophages aident à nettoyer le cerveau, à le nourrir et à maintenir un flux tonique de liquide céphalorachidien au sein du cerveau. Les maladies neurodégénératives sont généralement liées à des inflammations sous-jacentes ou des accumulations d'agrégats de protéines. Plus le système subit des inflammations et moins il y a de

chances pour qu'il puisse récupérer, revenir à un état homéostatique et résister à de nouveaux stress à venir. C'est comme si le vieillissement du cerveau était accéléré par les infections.

Recrutement de nouvelles cellules

La plupart des cellules myéloïdes du cerveau adulte proviennent du sac vitellin embryonnaire. Certaines sont remplacées, petit à petit au cours de la vie, par des cellules hématopoïétiques. Mais lors d'une infection importante, comme une méningite, des vagues de monocytes hématopoïétiques sont recrutées pour tamponner l'infection et remplacer la perte des macrophages initiaux. Ces cellules restent dans les méninges après l'infection, mais elles n'ont probablement pas les mêmes fonctions protectrices et homéostatiques que les cellules initiales. Elles n'ont pas le même pattern transcriptomique et elles ont un ratio d'expression qui tend vers des molécules inflammatoires plutôt qu'anti-inflammatoires. Par exemple, la molécule de présentation MHC2 est plus fortement exprimée et celle-ci est importante pour réactiver les lymphocytes T ; or ces derniers peuvent accélérer les maladies neurodégénératives.

Troubles du développement du cerveau chez l'enfant

De nombreuses données épidémiologiques montrent qu'une infection chez une mère enceinte peut avoir des conséquences pour le développement du cerveau de l'enfant. Cela augmente par exemple la prévalence de l'autisme, de la schizophrénie ou encore de la bipolarité. L'environnement inflammatoire est toxique pour le cerveau en détruisant certains neurones ou leurs cellules progénitrices, en changeant leur pattern de migration ou encore en détruisant la myéline. La couche méningée est une enveloppe nutritive très riche en cellules immunitaires. Celle-ci est à l'interface entre le cerveau en développement et le corps de la mère. Lors d'une infection chez la mère, notre hypothèse est qu'elle ne va donc plus pouvoir faire ses fonctions correctement, en exprimant plutôt des facteurs inflammatoires que des facteurs trophiques. Lorsque cela arrive pendant une phase critique du développement du cerveau chez l'embryon, les conséquences peuvent être irréversibles.

 **Rua R. De l'infectieux au dysimmun. Plénière : dysimmunité et neurologie. Congrès de l'ANLLF 2024.**

1. Levine KS, Leonard HL, Blauwendraat C et al. Virus exposure and neurodegenerative disease risk across national biobanks. *Neuron* ; 111 : 1086-93.

Hypotension orthostatique et dysautonomie



Jean-Philippe Azulay

Service neurologie et pathologie du mouvement, CHU Timone, Marseille

L'hypotension artérielle orthostatique peut provenir de différentes causes, comme une insuffisance cardiaque ou une hypovolémie, mais elle est également une manifestation classique de la dysautonomie : on parle alors d'hypotension orthostatique neurogène.

Celle-ci peut être rencontrée dans des maladies du système nerveux périphérique (SNP) comme la neuropathie amyloïde, mais également dans les synucléinopathies.

Signes cliniques

D'un point de vue clinique, les signes de l'hypotension orthostatique peuvent être une sensation de vertige au moment où le sujet passe en position debout, un malaise postprandial, voire une syncope, une faiblesse généralisée, une sensation de jambes molles, une céphalée postérieure, classiquement en ceintre au niveau du cou et des épaules.

Tests cliniques

Il y a des tests très spécialisés de laboratoire qui peuvent permettre de confirmer le diagnostic, mais deux tests sont particulièrement intéressants en pratique clinique :

- la **mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA)**, qui consiste à enregistrer la tension artérielle durant 24 h afin de détecter hypotensions diurnes et hypertensions de décubitus ;

- la **scintigraphie myocardique au MIBG**, qui est un examen d'imagerie en médecine nucléaire. Elle est anormale dans la démence à corps de Lewy et la MP, car la dénervation est post-synaptique, alors qu'elle est conservée dans les autres syndromes parkinsoniens, en particulier l'atrophie multisystématisée.

Prise en charge

Pour traiter correctement, il faut commencer par éliminer les médicaments qui peuvent faire baisser la tension. Il n'est pas clairement établi si celle-ci est aggravée par les agonistes dopaminergiques ou les IMAO-B, mais elle est probablement liée à la prise de lévodopa. Il s'agit aussi d'éliminer les causes secondaires, en particulier une hypovolémie chez les personnes âgées.

Ensuite, le traitement doit commencer avec une prise en charge non pharmacologique, notamment avec un port de bas de contention, une alimentation équilibrée et salée normalement

en évitant les repas trop lourds et au moins deux litres de boisson par jour.

Les traitements médicamenteux principaux sont :

- la midodrine, un agoniste adrénergique avec une demi-vie courte, à prendre en trois prises avant 16 h pour ne pas aggraver l'hypertension de décubitus ;

- la fludrocortisone, un minéralocorticoïde, qu'il faut souvent associer avec une prise de potassium et de sodium.

De façon pratique, il est recommandé de prendre les deux traitements à plus faibles doses en association pour éviter les effets secondaires de chacune des deux familles.

Le soir au moment du coucher, il est parfois nécessaire quand il existe une hypertension de décubitus importante, d'associer un traitement de l'hypertension nocturne avec un anti-hypertenseur de demi-vie courte comme le losartan ou le captopril.

Référence : Azulay JP.
Dysautonomie : explorations – prise en charge thérapeutique.
Plénière : maladie de Parkinson – signes non moteurs.
Congrès de l'ANLLF 2024.

NEUROLOGIES
 www.neurologies.fr

Efficacité démontrée sur la réduction du taux annualisé de poussées^{*(4)}

Boîte de maintenance



Boîte d'initiation

1 comprimé par jour pour agir sur la SIP en 1^{ère} intention dans la SEP-RR**

INDICATION : PONVORY® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie.⁽¹⁾

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE : PONVORY® est un traitement oral de 1^{ère} intention dans les formes actives de sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR). Le choix parmi les différents traitements dans la SEP-RR doit se faire en fonction du profil de tolérance des médicaments, des modes d'administration et des préférences des patients. Il convient également de prendre en compte le désir de grossesse. Faute de données robustes chez les patients atteints d'une forme de sclérose en plaques secondairement progressive (SEP-SP), PONVORY® n'a pas sa place dans la prise en charge des formes de SEP-SP.^{** (2)}

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription réservée aux spécialistes en neurologie.

Pour des situations cliniques de prise en charge de SEP-R très actives, il est recommandé que l'instauration et les décisions d'arrêts de traitement par PONVORY® soient prises après consultation d'un centre de ressources et de compétences dans la sclérose en plaques⁽³⁾.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Prise en charge : Agréé aux collectivités. Remboursement sécurité sociale à 65 % dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR) définie par des paramètres cliniques ou d'imagerie.



Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit et l'avis de la Commission de la Transparence de PONVORY® sur la base de données publique des médicaments en flashant le QR Code ci-contre ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php?page=1&choixRecherche=medicaments%C3%A9&txtCaracteres=PONVORY>

* Etude pivot de l'AMM.

** Pour une information complète se référer à l'avis de la Commission de la Transparence.

1. Résumé des caractéristiques du produit PONVORY®. **2.** HAS. Avis de la CT de Ponvory du 21 juillet 2021. **3.** HAS. Avis de la CT du 18 janvier 2023. **4.** Kappos L, et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial + Supplemental Online Content. JAMA Neurol. 2021;78(5):558-67. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.0405. Étude retenue dans l'AMM et à l'avis de la Commission de la Transparence.

JANSSEN-CILAG, S.A.S. au capital social de 2.956.660 Euros, immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Nanterre sous le n° B 562 033 068, dont le siège social est au 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 Issy-les-Moulineaux.