

Sclérose en plaques et risque infectieux à l'ère des immunosuppresseurs

Multiple sclerosis: infectious risks on new drugs

V. Pourcher*

La SEP (sclérose en plaques) est une maladie chronique caractérisée par une inflammation, une démyélinisation et une neurodégénérescence touchant près de 100 000 personnes en France. Les traitements immunosuppresseurs peuvent entraîner un risque de réactivation d'agents pathogènes latents, d'aggravation d'infections chroniques asymptomatiques et un risque d'infections de novo, communautaires ou nosocomiales. Ce risque a été évalué principalement dans le cadre d'essais cliniques à court terme et peu d'études l'ont déterminé en vie réelle (1). En pratique clinique, il est préférable d'évaluer ce risque le plus tôt possible, au moment du diagnostic de SEP, de proposer un suivi spécifique ou un projet vaccinal dès que possible afin d'éviter les contre-indications ou le risque de réponses vaccinales plus faibles sous traitement. Un dépistage systématique doit être proposé pour chaque patient au moment du diagnostic de SEP ou au moins avant un traitement de 2^e intention afin de réduire ce risque. Dans ce dépistage systématique, celui du VIH et des hépatites B et C doit être effectué. De manière globale, les infections virales chroniques sont considérées comme des contre-indications à tous les traitements immunosuppresseurs, mais cela doit être modulé. À l'heure actuelle, l'infection par le VIH est traitée chez tous les patients, ce qui permet un bon contrôle viro-immunologique et ne contre-indique en aucun cas l'utilisation de ces traitements immunosuppresseurs. Pour l'hépatite C, les nouveaux traitements antiviraux obtiennent une guérison chez la majorité des patients en 12 semaines de traitement et ne doivent pas empêcher, par conséquent, l'utilisation de ces molécules chez un patient infecté. Pour l'hépatite B, il faudra adapter la prise en charge soit préemptive, soit curative en fonction du traitement choisi et de la sérologie hépatite B du patient.

Le calendrier de vaccination doit être mis à jour et un vaccin antigrippal doit être proposé chaque année (2, 3). Les autres vaccins seront réalisés selon les risques de chaque molécule, comme cela a été proposé très récemment par le Groupe français vaccinations et SEP (3). Les vaccins vivants atténués ne sont pas autorisés pour les patients recevant des médicaments immunosuppresseurs. La prévention est préférable au traitement, réduisant à la fois la morbidité infectieuse et la mortalité, ainsi que les interruptions du traitement de la SEP. Par conséquent, les approches préventives doivent être adaptées aux facteurs de risque du patient et au traitement.

L'objectif de cette mise au point est d'informer sur le risque infectieux potentiel pour chaque molécule et sur sa gestion.

Risques infectieux sous fingolimod

Ce risque est en grande partie lié à la lymphopénie périphérique due à la séquestration des lymphocytes au niveau ganglionnaire, mécanisme réversible en quelques semaines à la fin du traitement. Au cours des études cliniques, le taux global d'infections est de 65,1 %, sans différence avec le placebo (4, 5). Les infections rapportées sont essentiellement des infections des voies respiratoires basses, des infections herpétiques et des pneumonies (4-7). Dans les premières études, 2 infections mortelles par l'herpèsvirus sont survenues : une encéphalite à HSV (*virus herpes simplex*) et une primo-infection varicelle (6, 7). Les données post-commercialisation ont révélé une douzaine de cas d'infections du système nerveux central par HSV ou VZV (*virus varicelle-zona*). Depuis la commercialisation, différentes infections opportunistes ont été rapportées :

* Service des maladies infectieuses et tropicales, Inserm U1136, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, et Sorbonne Université, Paris.

Points forts⁺

- » Les traitements immunosuppresseurs de la SEP peuvent entraîner un risque de réactivation d'agents pathogènes latents, d'aggravation d'infections chroniques asymptomatiques et un risque d'infections de novo, communautaires ou nosocomiales.
- » En pratique clinique, il est préférable d'évaluer ce risque le plus tôt possible, au moment du diagnostic de SEP, de proposer un suivi spécifique ou un projet vaccinal dès que possible afin d'éviter les contre-indications ou le risque de réponses vaccinales plus faibles sous traitement.
- » Un dépistage systématique doit être proposé pour chaque patient au moment du diagnostic de SEP ou au moins avant un traitement de 2^e intention afin de réduire ce risque.
- » Le calendrier de vaccination doit être mis à jour et un vaccin antigrippal doit être proposé chaque année.
- » Les vaccins vivants atténués ne sont pas autorisés pour les patients recevant des médicaments immunosuppresseurs.

LEMP (leucoencéphalopathie multifocale progressive), infections du système nerveux central à HSV ou VZV, maladies de Kaposi, méningites à cryptocoque, mycobactéries atypiques mais aucun cas de tuberculose (8, 9). Sous fingolimod, 21 cas de LEMP ont été décrits, certains patients ayant déjà reçu de l'azathioprine ou du natalizumab (10, 11). L'incidence estimée de la LEMP était de 0,083 (IC₉₅: 0,051-0,126) pour 100 patients (11).

Du fait du risque d'infections VZV graves, il est indispensable de vérifier l'immunité vis-à-vis de la varicelle avant traitement par l'interrogatoire ou, en cas de doute, par une sérologie VZV. Si cette sérologie se révèle négative, il faudra proposer la vaccination varicelle qui nécessite 2 injections espacées de 4 à 8 semaines avec nécessité d'attendre 4 semaines avant le début d'un traitement par fingolimod. Ce vaccin est en effet un vaccin vivant atténué qui est donc contre-indiqué chez les patients recevant des médicaments immunosuppresseurs ou dans les 3 mois suivant un bolus de corticostéroïdes (2).

Des cas récents d'infection à HPV (papillomavirus humain) ont été décrits sous fingolimod sans qu'un lien réel ait été établi à ce jour: 10 cas de condylomes et cancers de l'amygdale (12, 13-15). Un dépistage annuel gynécologique des maladies causées par le HPV doit être proposé systématiquement avant et sous fingolimod. La vaccination monovalente contre HPV peut être discutée chez certains patients, même en l'absence de recommandations françaises. Les recommandations américaines sont plus larges et proposent cette vaccination chez les patients recevant des immunosuppresseurs (16). De même, les données récentes chez des patients avec des pathologies liées à l'HPV montrent une réduction des risques de récurrence de plus de 50 % (17, 18). Cela amène à une réflexion plus large sur la vaccination contre HPV chez ces patients.

Risques infectieux sous tériflunomide

Les données poolées des 4 études contrôlées par placebo et de celles de phase d'extension ont montré des taux d'infection similaires entre les

groupes tériflunomide et placebo (19-21). Les taux d'infections graves ne diffèrent pas significativement entre les groupes tériflunomide et placebo: 2,7 % sous 14 mg, 2,2 % sous 7 mg et 2,2 % sous placebo. Les données de suivi sur 7 ans de l'essai TEMSO ont montré que les infections associées au tériflunomide étaient généralement de gravité légère et que les infections opportunistes étaient rares (21). Les infections les plus fréquentes étaient les infections urinaires, celles des voies respiratoires supérieures, la rhinopharyngite, la sinusite et la grippe (19-21). Les infections virales les plus fréquentes sont l'herpès oral. Aucun cas de LEMP n'a été signalé à ce jour. Un cas de tuberculose gastro-intestinale et 1 cas d'hépatite à CMV (cytomégalovirus) sont survenus chez des patients recevant 14 mg de tériflunomide, 1 tuberculose pulmonaire et 2 zoonoses ont été développés par des patients traités par 7 mg (19, 20). Des cas de tuberculose ont été bien décrits avec le léflunomide, un autre médicament de la même classe, utilisé depuis de nombreuses années dans la polyarthrite rhumatoïde. Ce risque de tuberculose doit être évalué avant traitement par tériflunomide avec un test Quantiféron® et une radiographie thoracique afin d'éliminer une infection tuberculeuse latente ou une maladie tuberculeuse comme recommandé (22). En cas d'infection tuberculeuse latente, les patients doivent recevoir 3 mois de traitement par isoniazide/rifampicine. Le tériflunomide pourra être introduit après 2 semaines de traitement antituberculeux en cas de bonne tolérance. À ce jour, aucun cas de LEMP n'a été rapporté avec cette molécule.

En cas d'infections sévères survenant sous tériflunomide ou nécessitant l'utilisation d'un vaccin vivant atténué, une élimination rapide au moyen de charbon activé ou de cholestyramine sur 11 jours doit être proposée.

Risques infectieux sous diméthylfumarate

Lors des essais cliniques, l'incidence des infections sous DMF (diméthylfumarate) était de 60 % contre 58 % sous placebo (23-25). Les infections graves

Mots-clés

SEP
Infection
Prévention
Vaccination

Highlights

» *Immunosuppressive therapies for MS may lead to a risk of reactivation of latent pathogens, worsening of asymptomatic chronic infections and a risk of de novo, community-acquired or nosocomial infections.*

» *In clinical practice, it is preferable to assess this risk as soon as possible to propose a specific follow-up or a vaccine project in order to avoid contraindications or the risk of lower vaccine responses under treatment.*

» *Routine screening should be offered for each patient at the time of diagnosis of MS or at least before second line treatment to reduce this risk.*

» *The vaccination schedule must be updated and an influenza vaccine must be offered every year.*

» *Live attenuated vaccines are not allowed for patients receiving immunosuppressive drugs.*

Keywords

Multiple sclerosis
Infection
Prevention
Vaccination

sont survenues à une fréquence de 2 % dans les 2 groupes (23-25). La lymphopénie associée au DMF n'est pas liée à une augmentation significative du risque d'infections (y compris d'infections opportunistes) quel que soit le grade de la lymphopénie (26). Les recommandations actuelles sont d'arrêter le DMF chez les patients présentant une lymphopénie prolongée (> 6 mois) inférieure à $0,5 \times 10^9/L$ pour limiter ce risque.

Cinq cas de LEMP sont survenus chez des patients sous DMF, certains dans le cadre d'une lymphopénie de grade 2-3, mais certains patients étaient non lymphopéniques (27-31). La lymphopénie et l'âge sont des facteurs de risque indépendants de survenue d'une LEMP. Aucune autre infection opportuniste n'a été décrite à ce jour.

Risques infectieux sous natalizumab

Le risque infectieux majeur sous natalizumab est celui de LEMP. Dans l'étude pivot de phase III, les infections étaient généralement de gravité légère à modérée et il y avait une incidence globale d'infections de 79 % dans les groupes natalizumab et placebo (32). Les plus courantes étaient les rhinopharyngites, la grippe, celles des voies respiratoires supérieures ou urinaires. Les infections graves concernent 3,2 % des patients sous natalizumab et 2,6 % des patients sous placebo (32). Le natalizumab favorise aussi les infections à herpèsvirus : HSV et VZV. Plus de 20 cas d'infections graves à VZV et à HSV ont été décrits depuis 2004 : méningovascularite à VZV, vascularite rétinienne et cérébrale à VZV, myélite aiguë à VZV et encéphalite à HSV (33-36). D'autres infections opportunistes ont été décrites comme des réactivations de tuberculose, des mycobactéries atypiques et des cryptosporidioses.

En septembre 2018, 795 cas de LEMP (dont 77 en France) sur 184 900 patients exposés ont été rapportés, ce qui correspond à une incidence globale de 4,16/1000. Depuis 2010, une stratification du risque de LEMP est basée sur une sérologie JCV en ELISA (37, 38). Chez les patients atteints de SEP, 50 à 60 % ont une sérologie JCV positive. Depuis 2012, la quantification de l'index d'anticorps – uniquement disponible via le laboratoire commercialisant le natalizumab – est utilisée pour déterminer ce risque. Une stratification du risque est proposée sur la base de la sérologie, de la valeur de l'indice, de la durée du traitement par natalizumab et des antécédents de traite-

ments immunosuppresseurs (38). Chez les patients traités avec le natalizumab à haut risque de LEMP, une surveillance radiologique rapprochée par IRM cérébrale est proposée tous les 3 mois, incluant une séquence de diffusion. Cela a augmenté le nombre de patients diagnostiqués avec une LEMP asymptomatique et un meilleur pronostic (39). Néanmoins, il est fortement recommandé d'arrêter le natalizumab après 18 à 24 mois de traitement en cas d'index élevé car le risque de développement d'une LEMP sera d'environ 1 %. Enfin, en raison de la demi-vie du traitement, la surveillance clinico-radiologique doit être maintenue dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement par le natalizumab. En cas de suspicion de LEMP, la détection du génome viral par PCR dans le liquide céphalorachidien est très spécifique (supérieure à 92 %) et la sensibilité satisfaisante (supérieure ou égale à 75 %). En cas de négativité initiale, l'examen doit être répété et ne doit pas exclure le diagnostic si la suspicion est forte. Les facteurs de risque de LEMP associée au natalizumab comprennent une immunosuppression antérieure, une durée de traitement prolongée avec le natalizumab au-delà de 24 mois et la présence d'anticorps anti-JCV (40, 41). Une séroconversion avec développement d'anticorps anti-JCV nouvellement détectés se produit chez jusqu'à 10 % des patients traités par natalizumab par an (41). Aucun traitement antiviral spécifique n'existe pour la LEMP. Différentes stratégies ont été testées mais non retenues comme la restauration immunitaire avec de l'IL-2 ou de l'IL-7, l'utilisation d'aciclovir, cidofovir, brincidofovir ou maraviroc. Les échanges plasmatiques peuvent se discuter en cas d'injection récente avec un risque de réaction paradoxale. Des essais sont en cours sur l'utilisation de molécules avec un effet récepteur à la sérotonine comme l'olanzapine et la rispéridone.

Risques infectieux sous anti-CD20

Deux molécules peuvent être utilisées, rituximab ou ocrélizumab, mais seule cette dernière a l'AMM dans cette indication. La différence entre les 2 molécules est que le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique murin, alors que l'ocrélizumab est un anticorps monoclonal humanisé. Sur le plan immunitaire, le rituximab va augmenter le processus de cytotoxicité anticorps dépendante et diminuer la cytotoxicité dépendante du complément et l'ocrélizumab fera l'inverse.

Dans les essais randomisés avec le rituximab dans la SEP, l'incidence globale de l'infection est comparable chez les patients recevant le rituximab et chez ceux recevant le placebo (42-44). Dans le registre rétrospectif suisse, 822 patients SEP ont été traités par du rituximab (557 SEP-RR (récurrente-rémittente), 198 SEP-SP (secondairement progressive) et 67 SEP-PP (primaire progressive)), 14 patients ont présenté une infection sévère en particulier des pneumonies, pyélonéphrites, sepsis, sinusites, dermo-hypodermes, appendicite, herpès et zona (45). Dans cette étude, l'évaluation des taux d'IgG montre qu'ils se situent en médiane à 10 g/L à l'inclusion et qu'ils restent supérieurs à 8 g/L après 12 perfusions. Cela est rassurant car dans d'autres pathologies inflammatoires, comme la polyarthrite rhumatoïde, un taux d'IgG inférieur à 6 g/L est un facteur de risque d'infection. Parmi les complications infectieuses associées au rituximab, la pneumocystose est un événement décrit dans d'autres pathologies que la SEP (42). Le rituximab peut également augmenter le risque de LEMP. Bien que le risque soit inconnu dans la population atteinte de SEP et qu'aucun cas de LEMP n'ait été publié chez les patients SEP traités par rituximab, plusieurs études ont estimé l'incidence de la LEMP à 1 chez 32 000 patients traités par le rituximab dans d'autres indications que la SEP (46). Aucun cas de tuberculose n'a été décrit à ce jour.

Dans 2 essais comparatifs de phase III d'ocrelizumab versus interféron bêta-1a, les taux d'infection étaient de 58,5 % avec l'ocrelizumab contre 52,5 % sous interféron bêta-1a dans les études OPERA 1 et 2, et de 71,4 % contre 69,9 % dans le groupe placebo de l'étude Oratorio (47, 48). Les infections les plus courantes étaient celles des voies respiratoires supérieures, les rhinopharyngites, celles des voies urinaires et la grippe, sans relation apparente entre diminution des taux d'IgM et survenue d'infections graves (47, 48). Les infections liées au virus de l'herpès, en particulier celles de l'herpès oral sont numériquement

plus fréquentes avec l'ocrelizumab (48). Aucune infection opportuniste ne s'est produite au cours de ces essais. Ni tuberculose ni pneumocystose n'ont été rapportées. Dans une étude de vraie vie rapportée à l'AAN en 2018, il n'existe pas d'alerte infectieuse particulière (49). En septembre 2018, 6 cas confirmés de LEMP ont été rapportés dans les mois suivant l'arrêt d'un autre traitement (50). À ce jour, il n'y a pas eu de cas confirmé de LEMP associée à l'ocrelizumab au cours des études cliniques. Le risque infectieux majeur sous anti-CD20 est celui de réactivation du VHB (virus de l'hépatite B). La déplétion en lymphocytes B exprimant le récepteur CD20 peut entraîner une baisse du taux d'anticorps anti-HBs et une exacerbation de la réplication du virus. Les anti-CD20 font partie des molécules les plus à risque de réactivation ; elles entraînent plus de 10 % de risque de réactivation (51). Le risque dépend du résultat de la sérologie VHB et il est variable (*tableau*) :

- risque élevé : antigènes HBs positifs avec ou sans réplication virale ;
- risque intermédiaire : anticorps anti-HBc isolés ;
- risque faible : anticorps anti-HBs et anti-HBc positifs avec antigènes HBs négatifs (52).

Ce risque a été évalué à 14 % chez les patients porteurs d'anticorps seulement, contre 5 % chez les patients également porteurs d'anti-HBs (53).

Dans une revue récente de la littérature, les taux de réactivation du VHB étaient plus faibles chez les patients avec un anticorps anti-HBs positif que chez ceux avec un anti-HBs négatif sous rituximab (54). Il est donc indispensable de dépister une hépatite B sous-jacente avant tout traitement par anti-CD20 permettant de discuter selon les patients soit d'une vaccination VHB, soit d'un traitement préemptif pour les risques intermédiaires ou faibles, ou de mettre en place un traitement curatif pour les risques élevés (51). Les thérapies préventives ou curatives reposent sur le ténofovir, l'entécavir ou la lamivudine. Le traitement curatif est un traitement à vie et le traitement préemptif

Tableau. Interprétation de la sérologie hépatite B et conduite à tenir.

	Antigènes anti-HBs	Anticorps anti-HBs	Anticorps anti-HBc	Conduite à tenir
VHB guérie	N	P	P	• Choix 1 : traitement préemptif • Choix 2 : suivi/3 mois de sérologie/ASAT/ALAT/PCR
VHB ancienne	N	N	P	Traitement préemptif
Vaccination VHB	N	P	N	Aucune surveillance
Sérologie négative	N	N	N	Proposer la vaccination
VHB active	P	N	N/P	Traitement curatif

peut être arrêté 12 mois après le sevrage anti-CD20. Le suivi doit être spécialisé dans des services de maladies infectieuses ou d'hépatologie.

Risques infectieux sous cladribine

Dans l'étude pivot, le taux d'incidence globale des infections, de celles qui sont graves, de celles entraînant l'arrêt du traitement ou des opportunistes n'est pas supérieur chez les patients sous cladribine versus placebo : 24,9 % versus 27,1, 0,8 versus 0,9 %, 1 versus 0,2 % et 1,1 et 1,2 % avec la cladribine et le placebo, respectivement, et pour les différentes infections sus-citées (55-57).

Une analyse post-hoc récente a évalué les effets indésirables infectieux survenant pendant les périodes de lymphopénie de grade 3 ou 4 (58). Si l'on s'intéresse au patient uniquement pendant les périodes de lymphopénie de grade 3 ou 4, le risque d'infection sévère est de 0,8 %, dans le groupe cladribine versus 0,9 % dans le groupe placebo : 1,1 % d'infections opportunistes sous cladribine versus 1,2 ; 1,8 % d'infections herpétiques sous cladribine versus 1 et 0,9 % de zozonas sous cladribine versus 0,2 %. Aucune infection opportuniste sévère n'a été décrite chez ces patients. Cette incidence majorée d'infections HSV ou VZV peut faire discuter une prophylaxie anti-herpétique chez des patients ayant une lymphopénie à 200/mm³ pendant sa durée ou selon leur antécédent d'infections herpétiques. Aucun cas de LEMP n'a été décrit, dans l'indication de la SEP sur 1976 patients exposés. Aucun cas de tuberculose n'a été décrit mais quelques cas ont été rapportés sous cladribine dans la leucémie à tricholeucocytes.

Évaluation globale

En pratique, l'évaluation du risque infectieux doit être la plus précoce possible au moment du diagnostic de la SEP pour pouvoir proposer une stratégie préventive et vaccinale adaptée au patient et avant tout traitement immunosuppresseur

pour limiter le risque de contre-indication avec les vaccins vivants (fièvre jaune, ROR, varicelle et zona) ou de réponses vaccinales diminuées. Les recommandations vaccinales en population générale sont mises à jour chaque année et accessibles sur le site de la Haute Autorité de santé. Des recommandations vaccinales spécifiques pour les patients atteints de SEP ont été très récemment présentées par le Groupe français vaccinations et SEP (3).

Concernant le risque de rechute de tuberculose, il doit être évalué avant traitement par tétriflunomide, natalizumab et cladribine et avant les bolus de corticoïdes. Cette évaluation du risque repose sur un interrogatoire détaillé recherchant la notion d'exposition antérieure, d'antécédents familiaux de tuberculose et de traitements antituberculeux. Il faudra rechercher aussi des signes évocateurs comme une altération de l'état général ou une toux chronique. Il faudra proposer un Quantiféron® ou, en cas d'impossibilité, une intradermoréaction à la tuberculine complétée par une radiographie du thorax.

En cas de Quantiféron® ou intradermoréaction à la tuberculine négatifs et de radiographie normale, il n'existe aucun argument en faveur d'une infection tuberculeuse latente et le traitement immunosuppresseur pourra être débuté sans attendre. En cas de Quantiféron® ou intradermoréaction positifs et de signes de tuberculose active, la maladie devra être confirmée et le traitement antituberculeux, introduit. Dans ce cas, le traitement immunosuppresseur pourra être débuté au bout de quelques semaines du traitement antituberculeux en l'absence d'intolérance à celui-ci. En cas de Quantiféron® ou intradermoréaction positifs avec une radiographie pulmonaire normale, le diagnostic d'infection tuberculeuse latente sera retenu. Une bithérapie par isoniazide/rifampicine pendant 3 mois sera proposée et le traitement immunosuppresseur pourra être introduit 15 jours plus tard en cas de tolérance correcte du traitement.

Ces nouveaux traitements immunosuppresseurs de la SEP majorent le risque infectieux avec probablement un effet de toxicité cumulée des drogues. De manière globale, il est essentiel de faire de la prévention dès le diagnostic de la SEP. ■

V. Pourcher déclare avoir des liens d'intérêts avec Merck Serono, Novartis, Gilead, Viiv, MSD et Janssen.

Références bibliographiques

1. Wijnands JMA et al. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis and infection risk: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89(10):1050-6.
2. Haute Autorité de la santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2018.
3. Lebrun-Frenay C, Vukusic S. Vaccinations et sclérose en plaques. *Recommandations du Groupe français vaccinations et SEP. Journée de Neurologie de Langue française* 2018.
4. Cohen JA et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362(5):402-15.
5. Kappos L et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362(5):387-401.
6. Arvin AM et al. Varicella-zoster virus infections in patients treated with fingolimod: risk assessment and consensus recommendations for management. *JAMA Neurol* 2015;72(1):31-9.
7. Tyler KL. Fingolimod and risk of varicella-zoster virus infection: back to the future with an old infection and a new drug. *JAMA Neurol* 2015;72(1):10-3.



Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

Références bibliographiques (suite de la page 234)

8. Forrestel AK et al. Primary cutaneous cryptococcus in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. *JAMA Neurol* 2016;73(3):355-6.
9. Tully T et al. Kaposi sarcoma in a patient with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving fingolimod. *Neurology* 2015;84(19):1999-2001.
10. Nishiyama S et al. Fingolimod-associated PML with mild IRIS in MS: a clinicopathologic study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018;5(1):e415.
11. Ontaneda D et al. Risk estimates of progressive multifocal leukoencephalopathy related to fingolimod. *ECTRIMS* 2018; Berlin.
12. Triplett J et al. Warts and all: fingolimod and unusual HPV-associated lesions. *Mult Scler* 2018;1352458518807088. doi: 10.1177/1352458518807088. [Epub ahead of print]
13. Benedetti MD et al. HPV-related papillary squamous cell carcinoma of the tonsil during treatment with fingolimod. *Mult Scler Relat Disord* 2018;23:24-6.
14. Jaafar N et al. Skin warts during fingolimod treatment in patients with multiple sclerosis. In: 34th congress of the European Committee for treatment and research in multiple sclerosis, Berlin, 10-12 october 2018.
15. Mader I et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: analysis of lesion development with diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology* 2003;45(10):717-21.
16. Meites E et al. Use of a 2-dose schedule for human papillomavirus vaccination - updated recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 2016;65(49):1405-8.
17. Swedish KA et al. Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study. *Clin Infect Dis* 2012;54(7):891-8.
18. Deshmukh AA et al. Long-term outcomes of adding HPV vaccine to the anal intraepithelial neoplasia treatment regimen in HIV-positive men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2015;61(10):1527-35.
19. Comi G et al. Pooled safety and tolerability data from four placebo-controlled teriflunomide studies and extensions. *Mult Scler Relat Disord* 2016;5:97-104.
20. Freedman MS et al. The efficacy of teriflunomide in patients who received prior disease-modifying treatments: subgroup analyses of the teriflunomide phase 3 TEMSO and TOWER studies. *Mult Scler* 2018;24(4):535-9.
21. O'Connor P et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. *Neurology* 2016;86(10):920-30.
22. Aubagio (package insert). Cambridge MG. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202992s000lbl.pdf
23. Fox RJ et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367(12):1087-97.
24. Gold R et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367(12):1098-107.
25. Kappos L et al. Effect of BG-12 on contrast-enhanced lesions in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses from the phase 2b study. *Mult Scler* 2012;18(3):314-21.
26. Longbrake EE et al. Dimethyl fumarate associated lymphopenia in clinical practice. *Mult Scler* 2015;21(6):796-7.
27. Baharnoori M et al. Nonfatal PML in a patient with multiple sclerosis treated with dimethyl fumarate. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;3(5):e274.
28. Lehmann-Horn K et al. PML during dimethyl fumarate treatment of multiple sclerosis: how does lymphopenia matter? *Neurology* 2016;87(4):440-1.
29. Nieuwkamp DJ et al. PML in a patient without severe lymphocytopenia receiving dimethyl fumarate. *N Engl J Med* 2015;372(15):1474-6.
30. Rosenkranz T et al. PML in a patient with lymphocytopenia treated with dimethyl fumarate. *N Engl J Med* 2015;372(15):1476-8.
31. Van Oosten BW et al. PML in a patient treated with dimethyl fumarate from a compounding pharmacy. *N Engl J Med* 2013;368(17):1658-9.
32. Polman CH et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354(9):899-910.
33. Fine AJ et al. Central nervous system herpes simplex and varicella zoster virus infections in natalizumab-treated patients. *Clin Infect Dis* 2013;57(6):849-52.
34. Kobeleva X et al. Varicella zoster-associated retinal and central nervous system vasculitis in a patient with multiple sclerosis treated with natalizumab. *J Neuroinflammation* 2014;11:19.
35. Mulero P et al. Varicella-zoster meningovascularitis in a multiple sclerosis patient treated with natalizumab. *Mult Scler* 2018;24(3):358-60.
36. Yeung J et al. Varicella-zoster virus acute myelitis in a patient with MS treated with natalizumab. *Neurology* 2013;80(19):1812-3.
37. Gorelik L et al. Anti-JC virus antibodies: implications for PML risk stratification. *Ann Neurol* 2010;68(3):295-303.
38. Plavina T et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2014;76(6):802-12.
39. Dong-Si T et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2014;1(10):755-64.
40. Ho PR et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol* 2017;16(11):925-33.
41. Schwab N et al. Natalizumab-associated PML: challenges with incidence, resulting risk, and risk stratification. *Neurology* 2017;88(12):1197-205.
42. Rituximab. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm366406.htm>. Accessed 19 november 2018.
43. Gea-Banacloche JC. Rituximab-associated infections. *Semin Hematol* 2010;47(2):187-98.
44. Hawker K et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 2009;66(4):460-71.
45. Salzer J et al. Rituximab in multiple sclerosis: a retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology* 2016;87(20):2074-81.
46. Bohra C et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy and monoclonal antibodies: a review. *Cancer Control* 2017;24(4):1073274817729901.
47. Hauser SL et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376(3):221-34.
48. Montalban X et al. Ocrelizumab in primary progressive and relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376(17):1694.
49. Moss B et al. Prospective longitudinal cohort study evaluating the effectiveness, safety and tolerability of ocrelizumab in clinical practice, a real-world experience. *ECTRIMS*; 2018.
50. Hauser SL et al. Ocrelizumab in primary progressive and relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376(17):1694.
51. Reddy KR et al. American Gastroenterological Association I. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148(1):215-9; quiz e16-7.
52. Pei SN et al. Analysis of hepatitis B surface antibody titers in B cell lymphoma patients after rituximab therapy. *Ann Hematol* 2012;91(7):1007-12.
53. Paul S et al. Role of surface antibody in hepatitis B reactivation in patients with resolved infection and hematologic malignancy: a meta-analysis. *Hepatology* 2017;66(2):379-88.
54. Cholongitas E et al. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative, anti-HBc-positive patients receiving immunosuppressive therapy: a systematic review. *Ann Gastroenterol* 2018;31(4):480-90.
55. Comi G et al. Long-term effects of cladribine tablets on MRI activity outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the CLARITY Extension study. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:1756285617753365.
56. Giovannoni G et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362(5):416-26.
57. Giovannoni G et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler* 2018;24(12):1594-604.
58. Cook S. Infections during periods of grade 3 or 4 lymphopenia in patients taking cladribine tablets 3.5 mg/kg: data from an integrated safety analysis. *ECTRIMS*, 2017.