كليـــــــة الطب
و الصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH
MARRAKECH
جامعة القاضي عياض
UNIVERSITÉ CADI AYYAD

Année 2024 Thèse N° : 451

La place du Natalizumab dans le traitement des formes actives de la sclérose en plaques : Expérience du service de neurologie du CHU Mohamed VI de Marrakech

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11/11/2024

PAR

Mlle. OUISSAL MRINI

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Sclérose en plaques – Traitement – Natalizumab – Efficacité – Sécurité

JURY

M.	N. KISSANI Professeur de Neurologie	PRESIDENT
M.	J. OUMERZOUK Professeur de Neurologie	RAPPORTEUR
Mme	N. LOUHAB Professeur de Neurologie	JUGES
M.	N. HAMMOUNE Professeur de Radiologie	

{رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ
الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ
لِي فِي ذُرِّيَّتِي إِنِّي تُبْتُ إِلَيْكَ
وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ}

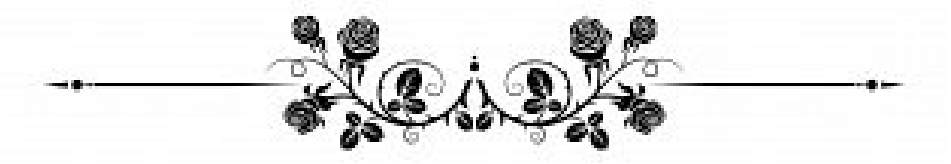
سورة النمل الآية : 19

بِسْمِ ٱللَّهِ ٱلرَّحْمَٰنِ ٱلرَّحِيمِ

قَالُوا۟ سُبْحَٰنَكَ لَا عِلْمَ لَنَآ إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَآ ۖ إِنَّكَ أَنتَ ٱلْعَلِيمُ ٱلْحَكِيمُ ﴿٣٢﴾

صَدَقَ ٱللَّهُ ٱلْعَظِيمُ

سورة البقرة ٢:٣٢



Serment d'Hippocrate

***A**u moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

***J**e traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

***J**e pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

***J**e ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

***J**e maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

***L**es médecins seront mes frères.*

***A**ucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune Considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

***J**e maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

***M**ême sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

***J**e m'y engage librement et sur mon honneur.*

Déclaration Genève, 1948

LISTE DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Said ZOUHAIR

Vice doyen de la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen des Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen Chargé de la Pharmacie : Pr. Oualid ZIRAOUI

Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

LISTE NOMINATIVE DU PERSONNEL ENSEIGNANTS CHERCHEURS PERMANANT

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialité
01	ZOUHAIR Said (DOYEN)	P.E.S	Microbiologie
02	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
03	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
04	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
05	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
06	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
07	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
08	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
09	KISSANI Najib	P.E.S	Neurologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophtalmologie
12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie
13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale

15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie

16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	BOUSKRAOUI Mohammed	P.E.S	Pédiatrie
18	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
19	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
20	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
21	BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
22	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
23	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
24	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
25	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
26	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
27	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
28	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
29	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
30	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
31	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
32	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
33	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
34	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatologie)
35	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
36	AIT AMEUR Mustapha	P.E.S	Hématologie biologique
37	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
38	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
39	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
40	CHERIF IDRISSI EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
41	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses

42	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
43	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
44	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
45	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
46	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie

47	FOURAIJI Karima	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
48	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
49	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
50	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
51	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
52	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
53	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
54	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
55	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
56	OUALI IDRISSI Mariem	P.E.S	Radiologie
57	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
58	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
59	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
60	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
61	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophtalmologie
62	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
63	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anésthésie-réanimation
64	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie
65	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
66	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
67	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
68	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie

69	MADHAR Si Mohamed	P.E.S	Traumato-orthopédie
70	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato-orthopédie
71	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
72	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
73	LAKMICHI Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
74	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
75	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
76	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
77	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie

78	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
79	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
80	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
81	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
82	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
83	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anésthésie réanimation
84	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
85	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophtalmologie
86	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
87	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
88	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
89	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
90	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
91	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
92	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
93	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
94	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
95	EL IDRISSI SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie

96	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
97	BOURRAHOUAT Aicha	P.E.S	Pédiatrie
98	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
99	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
100	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
101	TAZI Mohamed Illias	P.E.S	Hématologie clinique
102	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
103	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
104	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
105	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
106	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
107	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
108	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique

109	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
110	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
111	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
112	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
113	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
114	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anésthésie-réanimation
115	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
116	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
117	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
118	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
119	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
120	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
121	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
122	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie

123	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
124	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
125	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
126	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
127	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
128	LAKOUICHMI Mohammed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
129	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
130	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
131	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embyologie cytogénétique
132	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
133	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
134	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
135	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
136	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
137	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
138	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embyologie cytogénétique

139	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie
140	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
141	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
142	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
143	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
144	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
145	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
146	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
147	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
148	BELHADJ Ayoub	Pr Ag	Anesthésie-réanimation

149	BOUZERDA Abdelmajid	Pr Ag	Cardiologie
150	ARABI Hafid	Pr Ag	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
151	ARSALANE Adil	Pr Ag	Chirurgie thoracique
152	SEDDIKI Rachid	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
153	ABDELFETTAH Youness	Pr Ag	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
154	REBAHI Houssam	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
155	BENNAOUI Fatiha	Pr Ag	Pédiatrie
156	ZOUIZRA Zahira	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
157	SEBBANI Majda	Pr Ag	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiene
158	ABDOU Abdessamad	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
159	HAMMOUNE Nabil	Pr Ag	Radiologie
160	ESSADI Ismail	Pr Ag	Oncologie médicale
161	MESSAOUDI Redouane	Pr Ag	Ophtalmologie
162	ALJALIL Abdelfattah	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
163	LAFFINTI Mahmoud Amine	Pr Ag	Psychiatrie
164	RHARRASSI Issam	Pr Ag	Anatomie-patologique
165	ASSERRAJI Mohammed	Pr Ag	Néphrologie
166	JANAH Hicham	Pr Ag	Pneumo-phtisiologie
167	NASSIM SABAH Taoufik	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
168	ELBAZ Meriem	Pr Ag	Pédiatrie

169	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie
170	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
171	GEBRATI Lhoucine	MC Hab	Chimie
172	FDIL Naima	MC Hab	Chimie de coordination bio-organique
173	LOQMAN Souad	MC Hab	Microbiologie et toxicolgie environnementale
174	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie

175	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
176	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
177	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
178	MAOUJOUD Omar	Pr Ag	Néphrologie
179	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
180	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
181	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
182	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
183	OUMERZOUK Jawad	Pr Ag	Neurologie
184	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
185	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
186	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
187	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
188	DAMI Abdallah	Pr Ag	Médecine Légale
189	AZIZ Zakaria	Pr Ag	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
190	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
191	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
192	EL FAKIRI Karima	Pr Ag	Pédiatrie
193	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
194	LAHMINI Widad	Pr Ag	Pédiatrie
195	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
196	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie mé0dicale
197	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
198	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
199	SAYAGH Sanae	Pr Ag	Hématologie

200	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
201	CHAHBI Zakaria	Pr Ag	Maladies infectieuses
202	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ag	Anatomie
203	DARFAOUI Mouna	Pr Ag	Radiothérapie
204	EL-QADIRY Rabiy	Pr Ag	Pédiatrie
205	ELJAMILI Mohammed	Pr Ag	Cardiologie
206	HAMRI Asma	Pr Ag	Chirurgie Générale
207	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ag	Parasitologie mycologie
208	ELATIQI Oumkeltoum	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
209	BENZALIM Meriam	Pr Ag	Radiologie
210	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ass	Biochimie
211	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ag	Microbiologie-virologie
212	HAJHOUJI Farouk	Pr Ag	Neurochirurgie
213	EL KHASSOUI Amine	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique
214	MEFTAH Azzelarab	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
215	DOUIREK Fouzia	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
216	BELARBI Marouane	Pr Ass	Néphrologie
217	AMINE Abdellah	Pr Ass	Cardiologie
218	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ass	Cardiologie
219	WARDA Karima	MC	Microbiologie
220	EL AMIRI My Ahmed	MC	Chimie de Coordination bio-organnique
221	ROUKHSI Redouane	Pr Ass	Radiologie
222	EL GAMRANI Younes	Pr Ass	Gastro-entérologie
223	ARROB Adil	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
224	SALLAHI Hicham	Pr Ass	Traumatologie-orthopédie
225	SBAAI Mohammed	Pr Ass	Parasitologie-mycologie
226	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Pr Ass	Chirurgie générale
227	BENCHAFAI Ilias	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie

228	EL JADI Hamza	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
229	SLIOUI Badr	Pr Ass	Radiologie
230	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ass	Anatomie pathologique

231	YAHYAOUI Hicham	Pr Ass	Hématologie
232	ABALLA Najoua	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
233	MOUGUI Ahmed	Pr Ass	Rhumatologie
234	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
235	AABBASSI Bouchra	Pr Ass	Pédopsychiatrie
236	SBAI Asma	MC	Informatique
237	HAZIME Raja	Pr Ass	Immunologie
238	CHEGGOUR Mouna	MC	Biochimie
239	RHEZALI Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
240	ZOUITA Btissam	Pr Ass	Radiologie
241	MOULINE Souhail	Pr Ass	Microbiologie-virologie
242	AZIZI Mounia	Pr Ass	Néphrologie
243	BENYASS Youssef	Pr Ass	Traumato-orthopédie
244	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ass	Dermatologie
245	YANISSE Siham	Pr Ass	Pharmacie galénique
246	DOULHOUSNE Hassan	Pr Ass	Radiologie
247	KHALLIKANE Said	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
248	BENAMEUR Yassir	Pr Ass	Médecine nucléaire
249	ZIRAOUI Oualid	Pr Ass	Chimie thérapeutique
250	IDALENE Malika	Pr Ass	Maladies infectieuses
251	LACHHAB Zineb	Pr Ass	Pharmacognosie
252	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ass	Dermatologie
253	AHBALA Tariq	Pr Ass	Chirurgie générale
254	LALAOUI Abdessamad	Pr Ass	Pédiatrie

255	ESSAFTI Meryem	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
256	RACHIDI Hind	Pr Ass	Anatomie pathologique
257	FIKRI Oussama	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
258	EL HAMDAOUI Omar	Pr Ass	Toxicologie
259	EL HAJJAMI Ayoub	Pr Ass	Radiologie
260	BOUMEDIANE El Mehdi	Pr Ass	Traumato-orthopédie
261	RAFI Sana	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques

262	JEBRANE Ilham	Pr Ass	Pharmacologie
263	LAKHDAR Youssef	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
264	LGHABI Majida	Pr Ass	Médecine du Travail
265	AIT LHAJ El Houssaine	Pr Ass	Ophtalmologie
266	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Pr Ass	Chirurgie générale
267	EL MOUHAFID Faisal	Pr Ass	Chirurgie générale
268	AHMANNA Hussein-choukri	Pr Ass	Radiologie
269	AIT M'BAREK Yassine	Pr Ass	Neurochirurgie
270	ELMASRIOUI Joumana	Pr Ass	Physiologie
271	FOURA Salma	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
272	LASRI Najat	Pr Ass	Hématologie clinique
273	BOUKTIB Youssef	Pr Ass	Radiologie
274	MOUROUTH Hanane	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
275	BOUZID Fatima zahrae	Pr Ass	Génétique
276	MRHAR Soumia	Pr Ass	Pédiatrie
277	QUIDDI Wafa	Pr Ass	Hématologie
278	BEN HOUMICH Taoufik	Pr Ass	Microbiologie-virologie
279	FETOUI Imane	Pr Ass	Pédiatrie
280	FATH EL KHIR Yassine	Pr Ass	Traumato-orthopédie
281	NASSIRI Mohamed	Pr Ass	Traumato-orthopédie

282	AIT-DRISS Wiam	Pr Ass	Maladies infectieuses
283	AIT YAHYA Abdelkarim	Pr Ass	Cardiologie
284	DIANI Abdelwahed	Pr Ass	Radiologie
285	AIT BELAID Wafae	Pr Ass	Chirurgie générale
286	ZTATI Mohamed	Pr Ass	Cardiologie
287	HAMOUCHE Nabil	Pr Ass	Néphrologie
288	ELMARDOULI Mouhcine	Pr Ass	Chirurgie Cardio-vasculaire
289	BENNIS Lamiae	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
290	BENDAOUD Layla	Pr Ass	Dermatologie
291	HABBAB Adil	Pr Ass	Chirurgie générale
292	CHATAR Achraf	Pr Ass	Urologie

293	OUMGHAR Nezha	Pr Ass	Biophysique
294	HOUMAID Hanane	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
295	YOUSFI Jaouad	Pr Ass	Gériatrie
296	NACIR Oussama	Pr Ass	Gastro-entérologie
297	BABACHEIKH Safia	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
298	ABDOURAFIQ Hasna	Pr Ass	Anatomie
299	TAMOUR Hicham	Pr Ass	Anatomie
300	IRAQI HOUSSAINI Kawtar	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
301	EL FAHIRI Fatima Zahrae	Pr Ass	Psychiatrie
302	BOUKIND Samira	Pr Ass	Anatomie
303	LOUKHNATI Mehdi	Pr Ass	Hématologie clinique
304	ZAHROU Farid	Pr Ass	Neurochirugie
305	MAAROUFI Fathillah Elkarim	Pr Ass	Chirurgie générale
306	EL MOUSSAOUI Soufiane	Pr Ass	Pédiatrie
307	BARKICHE Samir	Pr Ass	Radiothérapie

308	ABI EL AALA Khalid	Pr Ass	Pédiatrie
309	AFANI Leila	Pr Ass	Oncologie médicale
310	EL MOULOUA Ahmed	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
311	LAGRINE Mariam	Pr Ass	Pédiatrie
312	OULGHOUL Omar	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
313	AMOCH Abdelaziz	Pr Ass	Urologie
314	ZAHLAN Safaa	Pr Ass	Neurologie
315	EL MAHFOUDI Aziz	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
316	CHEHBOUNI Mohamed	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
317	LAIRANI Fatima ezzahra	Pr Ass	Gastro-entérologie
318	SAADI Khadija	Pr Ass	Pédiatrie
319	DAFIR Kenza	Pr Ass	Génétique
320	CHERKAOUI RHAZOUANI Oussama	Pr Ass	Neurologie
321	ABAINOU Lahoussaine	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
322	BENCHANNA Rachid	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
323	TITOU Hicham	Pr Ass	Dermatologie

324	EL GHOUL Naoufal	Pr Ass	Traumato-orthopédie
325	BAHI Mohammed	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
326	RAITEB Mohammed	Pr Ass	Maladies infectieuses
327	DREF Maria	Pr Ass	Anatomie pathologique
328	ENNACIRI Zainab	Pr Ass	Psychiatrie
329	BOUSSAIDANE Mohammed	Pr Ass	Traumato-orthopédie
330	JENDOUZI Omar	Pr Ass	Urologie
331	MANSOURI Maria	Pr Ass	Génétique
332	ERRIFAIY Hayate	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
333	BOUKOUB Naila	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
334	OUACHAOU Jamal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation

335	EL FARGANI Rania	Pr Ass	Maladies infectieuses
336	IJIM Mohamed	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
337	AKANOUR Adil	Pr Ass	Psychiatrie
338	ELHANAFI Fatima Ezzohra	Pr Ass	Pédiatrie
339	MERBOUH Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
340	BOUROUMANE Mohamed Rida	Pr Ass	Anatomie
341	IJDDA Sara	Pr Ass	Endocrinologieet maladies métaboliques
342	GHARBI Khalid	Pr Ass	Gastro-entérologie
343	ATBIB Yassine	Pr Ass	Pharmacie clinique

LISTE ARRETEE LE 24/07/2024

DÉDICACES

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue tout au long de mon parcours et qui m'ont aidée à atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que

Je dédie cette thèse …

Tout d'abord à Allah,

اللهم لك الحمد حمداً كثيراً طيباً مباركاً فيه عدد خلقك ورضى نفسك وزنة عرشك ومداد كلماتك اللهم لك الحمد ولك الشكر حتى ترضى ولك الحمد ولك الشكر عند الرضى ولك الحمد ولك الشكر دائماً وأبداً على نعمتك

À mes parents

À qui je dois tout, que Dieu vous protège et vous garde toujours à mes côtés, en bonne santé et dans la sérénité.

À ma famille

Je vous dédie cette thèse en témoignage de mes profonds sentiments, de mon amour et de mon attachement.

À mes amis

Merci pour les moments que nous avons passés ensemble. À nos éclats de rire, à nos escapades et à toutes ces années partagées, je vous dédie cette thèse.

REMERCIEMENTS

À NOTRE CHER MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :
PR. KISSANI NAJIB
PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR DE NEUROLOGIE

Nous avons l'immense honneur de compter sur votre présence en tant que président du jury de notre thèse. Votre expertise professionnelle indéniable, conjuguée à vos qualités humaines exemplaires, suscite l'admiration et le respect unanimes. Vous représentez pour nous un exemple de rigueur et d'intégrité dans l'exercice de la profession. Veuillez, cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre plus haute considération, de notre reconnaissance sincère et de notre profond respect.

À NOTRE CHER MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE :
PR. OUMERZOUK JAWAD
PROFESSEUR AGRÉGÉ DE NEUROLOGIE

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail. Par ce geste, vous nous avez accordé une immense confiance, qui a été pour nous une source de motivation et d'encouragement.

Cher Maître, j'ai pour vous l'estime et l'admiration que suscitent votre compétence, votre sérieux, votre dynamisme et votre gentillesse sans limite. Les mots nous manquent pour exprimer toute notre gratitude, mais veuillez accepter nos sincères remerciements.

En reconnaissance des efforts que vous avez déployés en dirigeant ce travail avec autant de simplicité que de bienveillance, et en espérant être dignes de votre confiance, veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

À NOTRE CHÈRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE :
PR. LOUHAB NISSRINE
PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR DE NEUROLOGIE

L'accueil que vous nous avez réservé et la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans ce jury nous ont touchés droit au cœur. Votre rigueur dans le travail, votre disponibilité, votre gentillesse et votre conscience professionnelle font de vous un praticien exemplaire. Permettez-nous de vous adresser ici nos sincères remerciements.

À NOTRE CHER MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE :
PR. CHRAA MOHAMED
PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR DE PHYSIOLOGIE

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi le jury de notre thèse. Nous vous sommes très reconnaissants pour la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail. Veuillez croire, cher Maître, en l'assurance de notre grand respect et de notre haute considération.

À NOTRE CHER MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE :
PR. HAMMOUNE NABIL
PROFESSEUR AGRÉGÉ DE RADIOLOGIE

Nous vous exprimons toute notre gratitude pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger au sein de notre jury. Nous vous sommes profondément reconnaissants pour la bienveillance avec laquelle vous avez accepté d'évaluer notre travail. Cher Maître, veuillez recevoir l'expression de notre respect sincère et de notre plus haute estime.

À NOS CHERS MAÎTRES :
PR. ZAHLAN SAFAA et PR. CHERKAOUI RHAZOUANI OUSSAMA
PROFESSEURS ASSISTANTS DE NEUROLOGIE

Je tiens à vous adresser mes remerciements les plus sincères pour votre participation inestimable à l'encadrement et à la réalisation de ce travail. Votre soutien, vos conseils et votre expertise ont été essentiels à la réussite de ce projet.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

LISTE DES ABRÉVIATIONS

APC : cellules présentatrices d'antigènes
BAV : baisse d'acuité visuelle
BHE : Barrière hémato-encéphalique
CAM : molécules d'adhésion cellulaire
CBregs : cellules B régulatrices
CHU : Centre hospitalier universitaire
COVID-19 : Coronavirus Disease 2019
CTh : cellules T auxiliaires
CTL : cellules T cytotoxiques
CTregs : cellules T régulatrices
DMF : diméthylfumarate
EBV : virus d'Epstein-Barr
EDSS : Expanded Disability Status Scale
FDA : Food and Drug Administration
GA : acétate de glatiramère
GM-CSF : Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
HIV : Virus de l'Immunodéficience Humaine
HTA : hypertension artérielle
ICER : Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IFN-γ : interféron-gamma
IL : Interleukine
IM : intramusculaire
INF-β : interférons bêta
IRM : imagerie par résonance magnétique
JCV : virus John Cunningham
LCR : Liquide céphalorachidien
LEMP : leucoencéphalopathie multifocale progressive
M0 : mois 0
M6 : mois 6
MAdCAM-1 : Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1
MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities
MS : multiple sclerosis
MTX : Mitoxantrone
NEDA : No Evidence of Disease Activity
NORB : névrite optique rétrobulbaire
NTZ : natalizumab
PEV : potentiels évoqués visuels
SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SC : sous cutané
SEP : sclérose en plaque
SEP-PP : sclérose en plaques progressive primaire

SEP-R : sclérose en plaques récurrente
SEP-RR : sclérose en plaques récurrente-rémittente
SEP-SP : sclérose en plaque secondairement progressive
SIRI : Syndrome inflammatoire de reconstitution immune
SNC : système nerveux central
TNF-α : facteur de nécrose tumorale-alpha
TOUCH : Tysabri Outreach: Unified Commitment to Health
TPHA : Treponema Pallidum Hemagglutination Assay
TRA : taux de rechute annuel
VCAM-1 : molécule d'adhésion des cellules vasculaires-1
VDRL : Venereal Disease Research Laboratory
T-bet : T-box transcription factor
Ig : Immunoglobuline

Liste des figures :

Figure 1 : Répartition des patients selon l'âge du diagnostic par tranches d'âge.
Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe.
Figure 3 : Les antécédents médico-chirurgicaux des patients.
Figure 4 : Répartition des patients selon l'âge de début du traitement par natalizumab.
Figure 5 : Répartition des signes fonctionnels révélateurs de la maladie .
Figure 6 : Répartition des patients en fonction des formes syndromiques de la maladies.
Figure 7 : Répartition des patients selon les formes cliniques de la maladie.
Figure 8 : La répartition des patients selon la prise de contraste des lésions à l'IRM.
Figure 9 : La répartition des patients selon les localisations des lésions à l'IRM.
Figure 10 : IRM cérébrale , coupes axiales , séquences FLAIR , montrant de multiples hypersignaux de tailles variables de formes rondes ovalaires au niveau cortical , cortico sous corticale et en périventriculaire.
Figure 11 : IRM cérébrale , coupes axiales , séquences FLAIR , montrant de multiples hypersignaux au niveu du pédoncule cérébrale droit , de la capsule interne gauche et du sélénium du corps calleux.
Figure 12 : IRM cérébrale , coupes axiales, séquences FLAIR montrant de multiples hypersignaux ovalaires volumineux bilatérales et asymétriques de la substance blanche périventriculaire.
Figure 13 : IRM cérébrale , coupes sagittales ,séquences FLAIR montrant de multiples hypersignaux du corps calleux.
Figure 14 : IRM cérébrale , coupes axiales , séquences T2 montant de multiples hyeprsignaux périventriculaires bilatérales asymétriques de tailles variables de formes ovalaires .
Figure 15 : IRM cérébrale , coupes axiales ,séquences T2 montrant de multiples hypersignaux volumineux périventriculaires bilatérales et asymétriques.
Figure 16 : IRM cérébrale , coupes axiales , séquences FLAIR montrant de multiples plaques de démyélinisation en hypersignal en sus tentoriel de la substance blanche de tailles différentes , bilatérales et asymétriques .
Figure 17 : IRM cervicale , coupe sagittale , a) séquence T2 , b)séquence T1 injecté : présence d'une plaque de démyélinisation ovalaire située en regard de C2-C3 de 13 mm de grand axe en hypersignal T2 réhaussée par le contraste.
Figure 18 : IRM cervicale , coupe sagittale , séquence T2 montrant une plaque de démyélinisation en regard de C3-C4 de forme ovalaire en hypersignal.
Figure 19 : IRM cervicale , coupe sagittale , séquence T1 injecté montrant une lésion ovalaire au regard de C1-C2 prenant le contraste.
Figure 20 : IRM cervico-dorsale , coupe sagittale , séquence T2 montrant de multiples hypersignaux dispersés dans la moelle épinière cervicale de tailles variables.
Figure 21 : La répartition des patients selon les traitements de premières intentions avant Natalizumab.
Figure 22 : La répartition des patients selon le traitement de première intention reçu.
Figure 23 : La répartition des patients selon les motifs de changement du traitement de première intention.
Figure 24 : La répartition des patients selon l'évolution de la charge lésionnelle après Natalizumab.

Figure 25 : a et b : IRM cérébrale, coupes axiales, séquences FLAIR montrant une réduction de la charge lésionnelle après 6 mois, chez une patiente atteinte SEP très active, mise sous Natalizumab. [a) :M0, b) :M6]
Figure 26 : a et b : IRM cérébrale, coupes axiales, séquences FLAIR montrant une réduction de la charge lésionnelle après 6 mois, chez une patiente atteinte SEP très active, mise sous Natalizumab. [a) :M0, b) :M6]
Figure 27 : a, b, c et d : IRM cérébrale, coupes axiales, séquences FLAIR montrant une quasi stabilisation de la charge lésionnelle après 6 mois, chez une patiente atteinte SEP très active, mise sous Natalizumab. [a) c) :M0, b) d) :M6]
Figure 28 : a et b : IRM cervico-dorsale, coupes sagittales, séquences T2 montrant une réduction de la charge lésionnelle après 6 mois, chez une patiente atteinte SEP très active, mise sous Natalizumab. [a) :M0, b) :M6]
Figure 29 : Echec du traitement par natalizumab et passage à un autre traitement.
Figure 30 : Nombre de personne atteinte de SEP par 100 000 habitants en 2020
Figure 31 : Immunopathogenèse de la sclérose en plaques.
Figure 32 : Le mécanisme d'action des lymphocytes T dans la SEP.
Figure 33 : Le rôle des lymphocytes Tregs.
Figure 34 : Mécanisme d'action des lymphocytes T dans la sclérose en plaque.
Figure 35 : Le rôle des lymphocytes B dans la physiopathologie de la SEP.
Figure 36 : Cascade pathogénique des lymphocytes T et B lors de la SEP.
Figure 37 : Les cytokines impliquées dans la physiopathologie de la SEP.
Figure 38 : Le rôle d'EBV et des facteurs génétiques dans le développement des lymphocytes B et T dans la sclérose en plaques.
Figure 39 : Les différents traitements de la sclérose en plaques et leurs années de découverte ou d'autorisation.
Figure 40 : Les lignes de traitements de la sclérose en plaques.
Figure 41 : Mécanismes d'action et cibles immunitaires des thérapies cellulaires et biologiques ciblant la sclérose en plaques.
Figure 42 : Mécanisme d'action des traitements de la sclérose en plaques
Figure 43 : Les stratégies d'escalade et d'induction thérapeutique dans le traitement de la SEP.
Figure 44 : La structure du natalizumab.
Figure 45 : La chronologie des principaux évènements liées au Tysabri (2004-2012).
Figure 46 : Le mécanisme d'action du natalizumab.
Figure 47 : Processus de migration des leucocytes à travers l'endothélium vasculaire.
Figure 48 : Mécanisme d'action du Tysabri dans le blocage de l'adhésion des leucocytes.
Figure 49 : Mécanisme d'action du natalizumab dans la sclérose en plaques.
Figure 50 : Physiopathologie du virus JC et développement de la leucoencéphalopathie multifocale progressive
Figure 51 : Chronologie de la transition thérapeutique du Natalizumab au Diméthylfumarate (DMF) chez les patients atteints de SEP.
Figure 52 : Présentation radiologique des critères de Mac Donald (Polman 2011) révisés en 2017.

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Les signes fonctionnels avant le début du traitement par le Natalizumab

Tableau 2 : Les facteurs de mauvais pronostic de la SEP dans notre série.

Tableau 3 : Score de Rio modifié des patients après natalizumab.

Tableau 4 : Score de NEDA des patients après natalizumab.

Tableau 5 : Résumé des traitements immunomodulateur, effets indésirables, surveillance recommandée.

Tableau 6 : Les différentes études évaluant l'efficacité du Natalizumab.

Tableau 7 : Comparaison de l'efficacité du natalizumab avec d'autres traitements de la sclérose en plaques.

Tableau 8 : Synthèse des effets indésirables du Natalizumab dans différentes études.

Tableau 9 : Les effets indésirables rencontrés lors de l'utilisation du natalizumab selon leurs fréquences.

Tableau 10 : Les critères de Mac Donald (Polman. 2011) révisés en 2017.

Tableau 11 : Echelle de cotation du handicap : Expanded Disability Status Scale (EDSS).

PLAN

INTRODUCTION 1
MATERIEL ET METHODE 6
I. Type de l'étude : 7
II. Population cible 7
1. Critère d'inclusion 7
2. Critère d'exclusion 7
III. Recueil de donnée : 8
IV. Analyse statistique : 8
V. Critère d'évaluation : 8
1. Evaluation clinique : 8
2. Evaluation radiologique : 9
VI. Considérations éthiques : 9
Résultats : 10
I. Aspect épidémiologique 11
1. La répartition selon l'âge 11
2. La répartition selon le sexe : 12
II. Les antécédents 12
III. Etude clinique : 13
1. L'âge au début du traitement par le Natalizumab : 13
2. Symptômes révélateurs : 14
3. Les signes cliniques avant le début du Natalizumab 15
4. Regroupement syndromique 16
5. Les formes cliniques : 17
6. Nombre de poussée avant le début du traitement par le natalizumab 17
7. Degré du handicap EDSS avant le début du traitement par le natalizumab 17
IV. Aspects para-cliniques 18
1. L'IRM 18
2. Ponction lombaire et étude du LCR 26
3. Potentiels évoqués visuels 26
V. Traitements 28
1. Traitement de première intention 28
2. Le Natalizumab en première intention : 29
3. Les causes de changement du traitement de première intention : 29
4. Evolution de la maladie sous natalizumab 30
DISCUSSION : 37
I. Fréquence 38
II. La physiopathologie de la sclérose en plaques et mécanisme d'action des différents traitements 39
A. La physiopathologie de la SEP : 41

1. Le rôle des lymphocytes T dans la physiopathologie de la SEP 41
2. Le rôle des lymphocytes T auxiliaire 43
3. Le rôle des lymphocytes T régulatrices (Tregs) 43
4. Le rôle des lymphocytes B 46
5. Le rôle des cytokines dans l'activation des lymphocytes T et B 50
6. Le rôle des facteurs génétiques et environnementaux dans la SEP 51

B. Mécanisme d'action des différents traitements de fond et du natalizumab Natalizumab au cours de la SEP : 53

1. Mécanisme d'action des différents traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs : 53
2. Mécanisme d'action du Natalizumab 64
3. Pharmacodynamie 72
4. Pharmacocinétique : 73
5. Efficacité clinique 75
6. Durée de traitement par natalizumab. 93
7. Sécurité et effets indésirables 93
8. Modalité de transition vers le natalizumab 106
9. Modalité d'arrêt du natalizumab 107
10. Natalizumab et grossesse 108
11. Natalizumab et enfant 110
12. Natalizumab et vaccination 110
13. Natalizumab et COVID-19 111
14. Cout et efficacité 113
15. Biosimilaire 115

FORCE ET LIMITES 117
RECOMMANDATIONS 119
CONCLUSION 122
RESUME 126
ANNEXES 130
BIBLIOGRAPHIE 146

INTRODUCTION

La sclérose en plaques est une affection chronique, inflammatoire, auto-immune et démyélinisante du système nerveux central, qui se manifeste chez les jeunes adultes, généralement entre 20 et 40 ans avec une prédominance féminine.

Il est estimé que plus de 1,8 millions de personnes dans le monde seraient atteintes de SEP.

Au Maroc, la prévalence de la maladie est estimée à 20 personnes pour 100 000 habitants, c'est l'une des maladies neurologiques les plus courantes chez les jeunes adultes, et la principale cause de handicap non traumatique chez les adultes jeunes et d'âge moyen. (1,2)

Les causes exactes restent encore à élucider cependant elle est influencée par divers facteurs génétiques et environnementaux. Parmi les facteurs environnementaux, l'infection par le virus d'Epstein-Barr, le tabagisme actif ou passif ainsi que les polluants respiratoires et l'obésité.

En ce qui concerne les facteurs génétiques, bien que la sclérose en plaque ne soit pas une pathologie héréditaire, des études ont identifié plusieurs gènes qui influencent sur le système immunitaire, elle est aussi souvent associée à d'autres maladies auto-immunes. Néanmoins, la présence ou l'absence de ces facteurs génétiques et environnementaux ne détermine pas à elle seule l'apparition de la sclérose en plaques, mais plutôt leurs interactions complexes qui peuvent y contribuer. (3)

La sclérose en plaques est caractérisée par une destruction progressive des gaines de myélines entourant les axones, formant ainsi des plaques de sclérose dispersées dans le cerveau et dans la moelle épinière. Ces lésions prédominent dans la substance blanche dont l'évolution conduit à une atteinte neurologique irréversible. (4)

Les manifestions cliniques sont très variables selon le degré et la localisation de l'atteinte au niveau du système nerveux central. Cette présentation clinique au début peut être

mono ou pluri-symptomatique, affectant ainsi diverses fonctions corporelles et cognitives notamment des troubles sensitifs et moteurs, des troubles de la marche et de l'équilibre, des troubles de la vision, des troubles sphinctériens, des troubles cognitifs et émotionnels.

Les symptômes neurologiques s'installent le plus souvent par épisode de poussées-rémissions c'est la forme récurrente-rémittente. Il existe d'autres types notamment la sclérose en plaques primaire progressive, la sclérose en plaques secondairement progressive et la sclérose en plaques progressive récurrente.(5)

La démarche diagnostique de la sclérose en plaques a évolué en raison de l'absence de tests spécifiques pour son diagnostic. Initialement, le diagnostic reposait sur un faisceau d'argument de critères cliniques.

L'avènement de l'imagerie par résonance magnétique a considérablement marqué la démarche diagnostique, d'une part en mettant l'accent sur l es anomalies visibles sur les imageries cérébrales et d'autre part en permettant une identification plus précoce et plus précise de la maladie. En 2010, de nouveaux critères ont été proposés et adoptés, permettant de retenir le diagnostic de sclérose en plaques sur la base d'une seule IRM cérébrale chez un patient présentant un épisode clinique évocateur de la maladie, ce qui a ainsi révolutionné sa prise en charge. Ces critères, constamment révisés pour atteindre une approche qui est plus objective et quantitative, ont connu leur dernière mise à jour en 2017, ce sont les critères révisés de McDonald 2017. (6) (Annexe 3 et 4)

Actuellement bien qu'il n'existe pas de traitement curatif pour la sclérose en plaques, des traitements efficaces sont disponibles, permettent de modifier l'évolution de la maladie, de réduire la fréquence et la gravité des poussées, et de ralentir le handicap, le tout pour améliorer la qualité de vie du patient. Ces traitements visent à moduler le système immunitaire en diminuant l'inflammation et en protégeant les cellules nerveuses de la dégénérescence. Le

choix du traitement dépend de plusieurs facteurs, tels que le type de la maladie , la gravité des symptômes, le profil du patient et ses éventuelles comorbidités.(7)

Ces thérapies incluent : des traitements symptomatiques, qui soulagent uniquement les symptômes spécifiques de la maladie, tels que la douleur, la spasticité et les troubles sphinctériens, le traitement de la poussée qui est basé sur les corticoïdes et la plasmaphérèse, et les traitements de fond qui agissent soit de façon immunomodulatrice ou de façon immunosuppressive.

En effet, il existe des traitements de fonds de première, de deuxième et de troisième intention qui ciblent des voies immunologiques distinctes , ces traitements comprennent des immunomodulateurs, des anticorps monoclonaux ainsi que des immunosuppresseurs .(8)

La prise en charge de la SEP s'appuie sur deux stratégies thérapeutiques, la plus répandue est la stratégie d'escalade thérapeutique, qui consiste à débuter en première intention un traitement moins agressif et à augmenter progressivement si le traitement initial s'avère inefficace, dont le but de limiter les effets indésirables liés au traitement tout en traitant de manière optimale le patient. Cependant, cette stratégie présente quelques contraintes, notamment elle peut entrainer à la progression de la maladie, car elle nécessite du temps avant d'atteindre un contrôle optimal, ce qui entrainera l'apparition d'un handicap.

La deuxième approche majeure dans la prise en charge de la sclérose en plaques se divise en deux phases : la phase d'induction et d'entretien, elle consiste à introduire un puissant immunosuppresseur afin de réduire l'activité inflammatoire de la maladie de manière rapide et durable, néanmoins l'inconvénient majeur est le risque élevé des effets secondaires liés au traitement. Par conséquent, l'induction thérapeutique est généralement réservée aux patients atteints d'une sclérose en plaques agressive dès le début de la maladie, pour améliorer le pronostic et ralentir l'apparition d'handicap .(9)

Le Natalizumab est un anticorps monoclonal ciblant la molécule α4 intégrine, présente à la surface des globule blanc lymphocytes, il agit en bloquant la migration de ces cellules à travers la barrière hémato-encéphalique et ainsi limiter l'inflammation au niveau du système nerveux central.

Approuvé en 2004 par la Food and Drug Administration, plusieurs études ont démontré l'efficacité de ce traitement de deuxième ligne**,** en effet il réduit significativement le nombre de poussées et ralenti l'apparition d'handicap chez les patients. De plus, il diminue considérablement l'activité visible en imagerie par résonance magnétique ce qui témoigne la réduction de l'inflammation.(10)

L'objectif principal de ce travail est d'affirmer notre hypothèse que le natalizumab est un traitement efficace pour la sclérose en plaques active ou agressive, à la fois en termes de réduction de l'activité inflammatoire clinique et radiologique, mais également en termes de réduction du risque de progression du handicap à moyen terme, tout en offrant une bonne tolérance globale et présentant peu d'effets secondaires.

Dans cette étude rétrospective et descriptive, nous avons examiné les dossiers des patients atteints de sclérose en plaques suivis au service de neurologie du CHU Mohamed VI de Marrakech sur une période de 6 ans. L'objectif de cette étude est d'évaluer les caractéristiques cliniques, radiologiques et évolutives des patients traités par le Natalizumab sur une période de 6 mois.

MATERIELS ET METHODES

I. TYPE D'ETUDE :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, concernant une série de 26 patients suivis dans le service de neurologie du CHU Mohamed VI de Marrakech sur une période de 6 ans, s'étalant de janvier 2019 à janvier 2024, atteints d'une sclérose en plaques ayant eu recours à un traitement par Natalizumab durant au moins 6 mois.

II. POPULATION CIBLE :

1. Critères d'inclusion :

Après l'analyse de tous les dossiers classés « SEP » dans les registres d'hospitalisation et les agendas de l'hôpital de jour, nous avons retenu uniquement les patients dont le diagnostic et le suivi ont été faits au sein du service. Cela inclut tous les patients dont le diagnostic correspondait aux critères diagnostiques cliniques et paracliniques de Mc Donald et al. (2017).(Annexe 4)

Tous nos patients ont bénéficié au moins d'une IRM et d'une ponction lombaire avec recherche d'une synthèse intrathécale d 'immunoglobulines, ainsi que d'un bilan étiologique systématique (un bilan inflammatoire, un bilan immunologique, des sérologies TPHA, VDRL, et HIV et d'un examen ophtalmologique.

La série des patients étudiée a bénéficié d'une introduction d'un traitement par Natalizumab motivée selon plusieurs paramètres que nous allons détailler.

2. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de cette étude les malades dont :

- Le diagnostic de la sclérose en plaques est incertain.
- L'absence de données cliniques et radiologiques (IRM) disponibles avant et après l'introduction du Natalizumab.
- Le suivi clinique après traitement par Natalizumab inférieur à 6 mois.

III. RECUEIL DE DONNEES :

Une fiche d'exploitation réalisée à cet effet a permis de collecter les différentes données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives à partir des dossiers des malades, des données du suivi en hôpital du jour. (Annexe 1)

IV. ANALYSE STATISTIQUE :

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du Microsoft Office Excel 2021. Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentages et les variables quantitatives ont été exprimées par les moyennes et les limites.

Afin de comparer nos résultats avec ceux de la littérature, nous avons procédé à une recherche bibliographique, à l'analyse de thèses et à l'étude des ouvrages de neurologie en matière de sclérose en plaques.

V. CRITERES D'EVALUATION :

1. Evaluation clinique :

La visite initiale correspondait au jour de la première prescription du traitement, puis les patients étaient évalués mensuellement à l'hôpital de jour pour recevoir leur traitement et à 6 mois.

Le paramètre d'efficacité clinique utilisé était le nombre de poussées à 6 mois de traitement. Le score EDSS était recueilli à 6 mois de traitement pour évaluer le degré du handicap. La progression du handicap était définie par une augmentation du score EDSS supérieure ou égale à 1 chez les patients ayant un score initial inférieur ou égal à 5,5 ou une augmentation du score EDSS de 0,5 si le score initial était supérieur à 5,5, selon la définition recommandée par l'agence de médecine européenne. (Annexe 6)

2. Evaluation radiologique :

A 6 mois de traitement, une IRM cérébrale était réalisée avec les séquences T1, T2, FLAIR, T1 avec injection de gadolinium, dans le centre habituel du patient pour une meilleure comparaison avec les imageries précédentes. Celles-ci étaient comparées à la dernière IRM cérébrale. Nous nous assurions de la stabilité ou de la variation de la charge lésionnelle en séquence FLAIR et s'il existait ou non une prise de contraste.

VI. CONSIDERATIONS ETHIQUES :

L'analyse des dossiers de manière rétrospective ne nécessite pas un consentement du patient, et ce type de travail ne demande pas de soumission formelle à une commission d'éthique.

Cependant, pour respecter le secret médical, l'anonymat des données a été préservé dans les fiches d'exploitation.

RESULTATS

I. Aspect épidémiologique :

1. La répartition selon l'âge :

L'âge moyen des patients au moment du diagnostic était de 29 ans, avec un minimum de 18 ans et un maximum de 59 ans. La répartition des patients selon des tranches d'âge de 14 ans, révèle que 73 % des patients avaient entre 18 et 32 ans soit 19 patients, 23 % étaient âgés de 33 à 47 ans soit 6 patients, et un seul patient avait 59 ans. Ainsi, les patients de moins de 32 étaient les plus représentés.

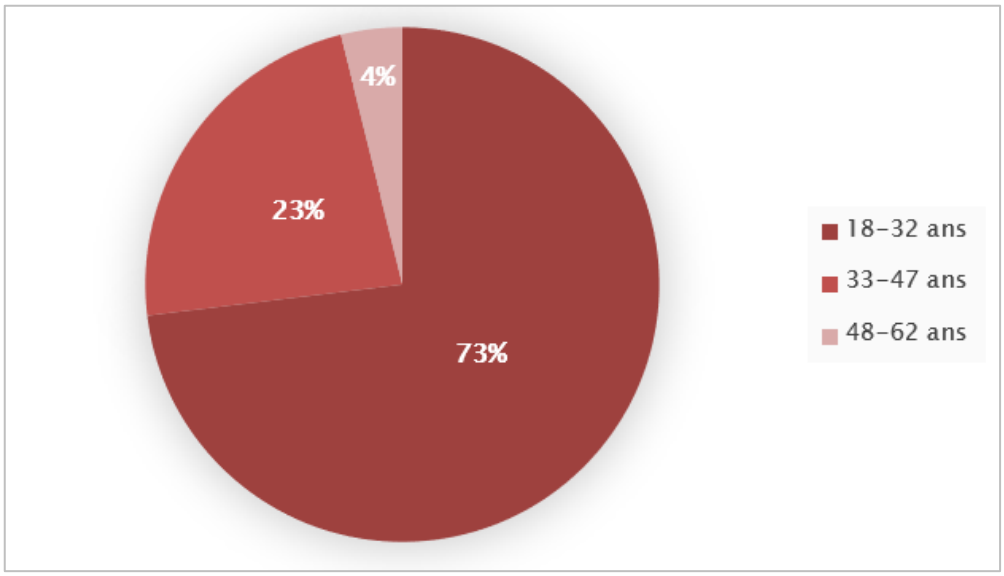


Figure 1 : Répartition des patients selon l'âge du diagnostic par tranches d'âge.

2. La répartition selon le sexe :

L'analyse des résultats montre une nette prédominance féminine : 22 femmes \ 4 hommes soit un pourcentage de 85 % de femmes et 15 % d'hommes. Le sex-ratio femme/homme était de 5,5.

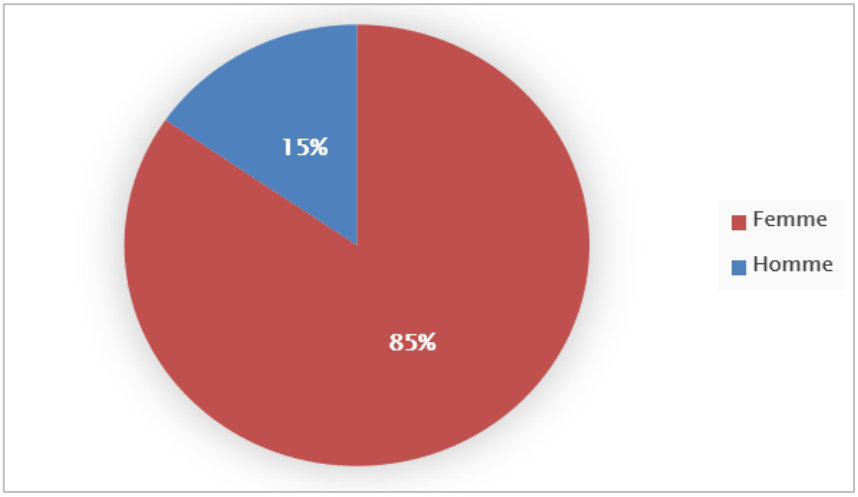


Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe.

II. Les antécédents :

L'anamnèse a permis de relever différents types d'antécédents médico-chirurgicaux, à savoir :

- 2 patients (7,6%) avaient des aphtoses buccales récidivantes.
- 2 patients (7,6%) avaient des antécédents de dépression et trouble de comportement.
- Un patient parmi 26 (3,8%) avait un antécédent de diabète cortico-induit.
- Un patient parmi 26 (3,8%) avait une paralysie faciale à frigore.
- Un patient 26 (3,8%) avait une hypertension artérielle (HTA).
- Un patient (3,8%) avait des antécédents de consommation de tabac et d'alcool.
- Un patient (7,6%) avait une dysthyroïdie sous traitement.
- Une patiente (3,8%) avait une notion de 2 fausses couches.

- 16 patients (61,5%) n'avaient aucun antécédants particuliers.

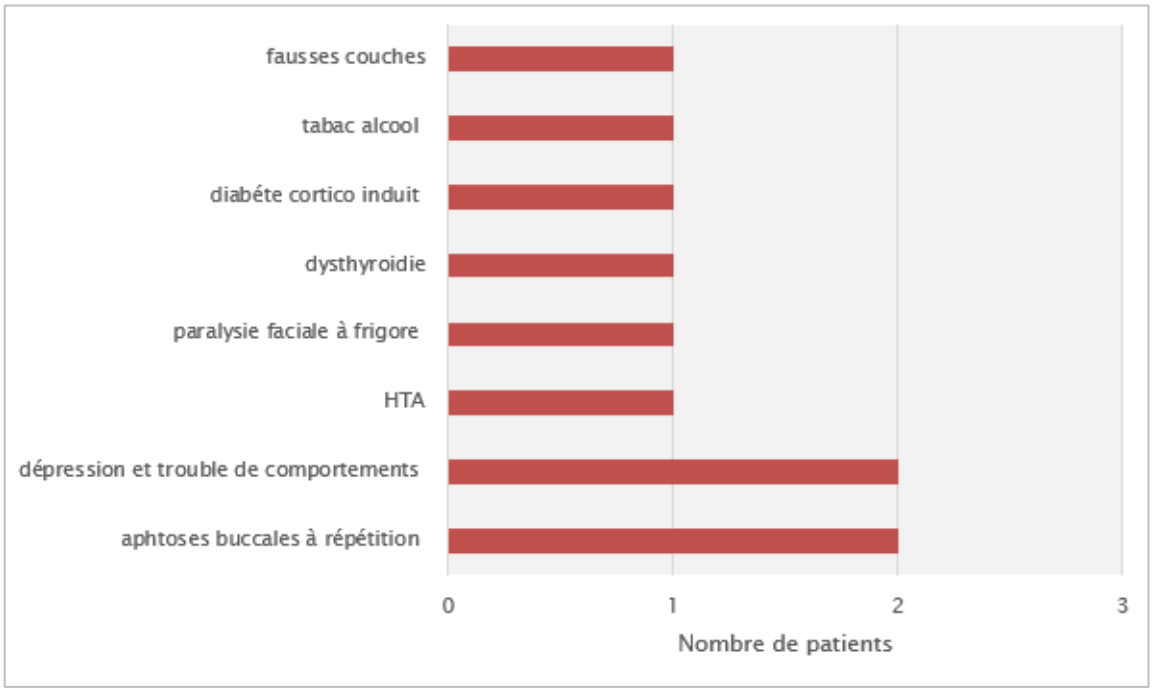


Figure 3 : Les antécédents médico-chirurgicaux des patients.

III. Etude clinique :

1. L'âge au début du traitement par Natalizumab :

L'âge moyen du début du traitement par le natalizumab dans notre série était de 32,7 ans avec des valeurs extrêmes allant de 20 ans à 62 ans. La répartition par tranches d'âge montre que 18 patients soit 69 % ont commencé le traitement entre 20 et 34 ans, 6 patients soit 23 % entre 35 et 49 ans, et 2 patients entre 50 et 64 ans. La majorité des patients ont initié le traitement avant l'âge de 34 ans.

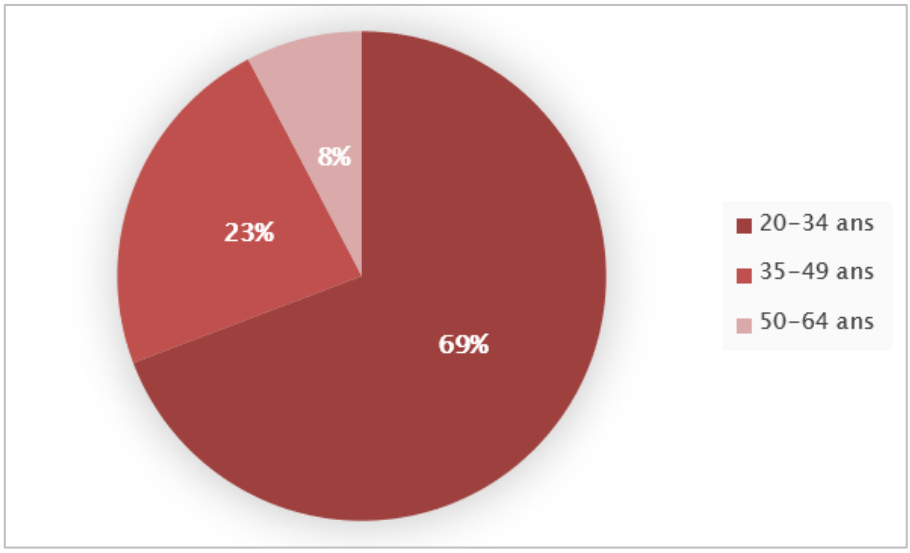


Figure 4 : Répartition des patients selon l'âge de début du traitement par Natalizumab.

2. Symptômes révélateurs :

L'analyse des symptômes révélateurs de la sclérose en plaques montre que le déficit moteur est le symptôme le plus commun, observé chez 25 patients, soit 96,1 % des cas, ce déficit moteur est représenté sous forme d'hémiparésie dans 46,1 % des cas, de paraparésie dans des 38,4 % cas, tétraparésie dans 19,2 % des cas.

Les troubles sensitifs sont présents chez 16 patients (61,5%), tandis que l'atteinte des nerfs crâniens est constatée chez 5 patients (19,2%). L'atteinte cérébelleuse est observée chez 17 patients (65,3%), et les troubles visuels (diplopie et BAV) chez 8 patients (30,7 %). Les troubles sphinctériens sont identifiés chez 8 patients (30,7%), et les vertiges chez 3 patients (11,5%). Les troubles sexuels, la dépression, la dysarthrie et les troubles de la mémoire sont moins fréquents, chacun étant présent chez 1 patient représentant 3,8% des cas. Cette répartition montre une prédominance des déficits moteurs et des atteintes cérébelleuses.

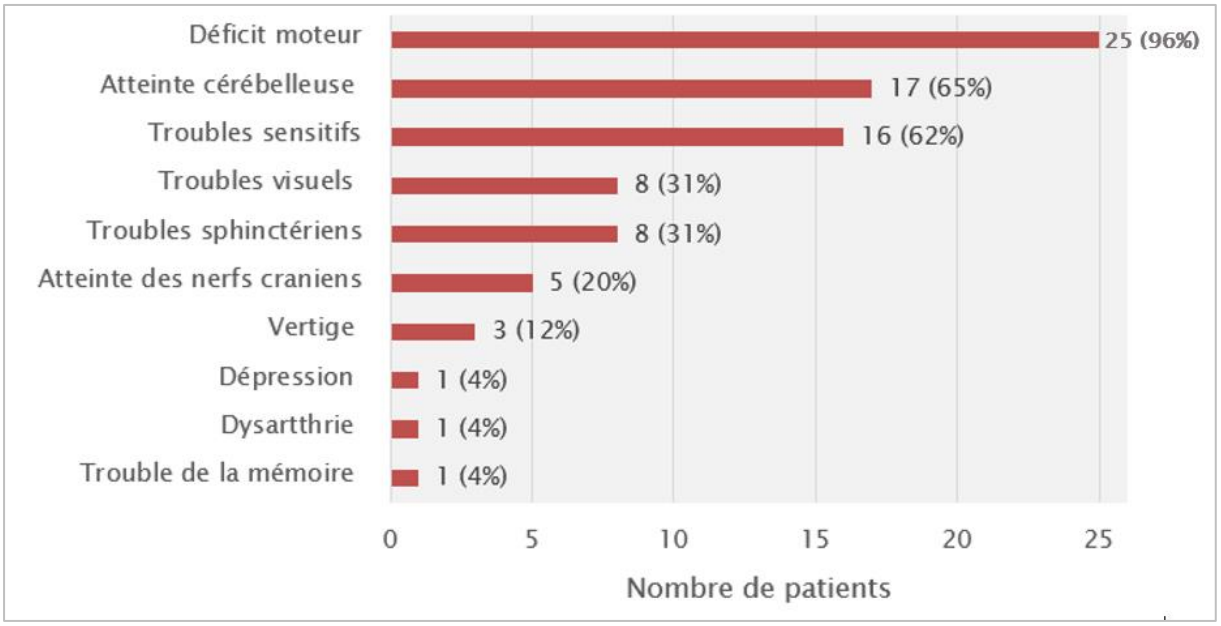


Figure 5 : Répartition des signes fonctionnels révélateurs de la maladie.

3. Les signes fonctionnels avant le début du traitement par Natalizumab :

Les signes fonctionnels rapportés par les patients lors de l'épisode neurologique précédant l'introduction du Natalizumab sont dominés par les déficits moteurs, qui étaient observés chez les 26 patients étudiés, l'atteinte cérébelleuse a été observée chez 23 patients (88,4 %), les troubles sensitifs chez 17 patients (65,3%) , la moitié des patients soit 13 avaient des troubles visuels , 9 patients (34,6 %) des troubles sphinctériens et l'atteinte des nerfs crâniens a été observée chez 5 patients (19,2 %).

Tableau 1 : Les signes fonctionnels avant le début du traitement par Natalizumab :

Signes cliniques	Nombre de cas	Pourcentage
Déficits moteurs	26	100%
Atteinte cérébelleuse	23	88,4%
Troubles sensitifs	17	65,3%
Troubles visuels	13	50%
Troubles sphinctériens	9	34,6%
Atteinte des nerfs crâniens	5	19,2%
Dépression	2	7,6%

4. Regroupement syndromique :

Les signes cliniques étaient dominés par les signes pyramidaux notés dans 100% des cas (26 patients). Le syndrome cérébelleux venait au deuxième plan puisqu'il était noté dans 84,6% des cas (22 patients). L'atteinte médullaire était présente chez 16 patients soit 61,5% des cas. La névrite optique rétrobulbaire (NORB) était observée dans 26,9% des cas (7 patients). Quant au syndrome vestibulaire, il était présent dans 7,6% des cas (2 patients) et le syndrome cordonal postérieur chez 11,5% des cas (3 patients).

L'association de plusieurs syndromes a été retrouvée dans 88% des cas soit 23 patients, témoignant de l'atteinte multifocale lors de la SEP.

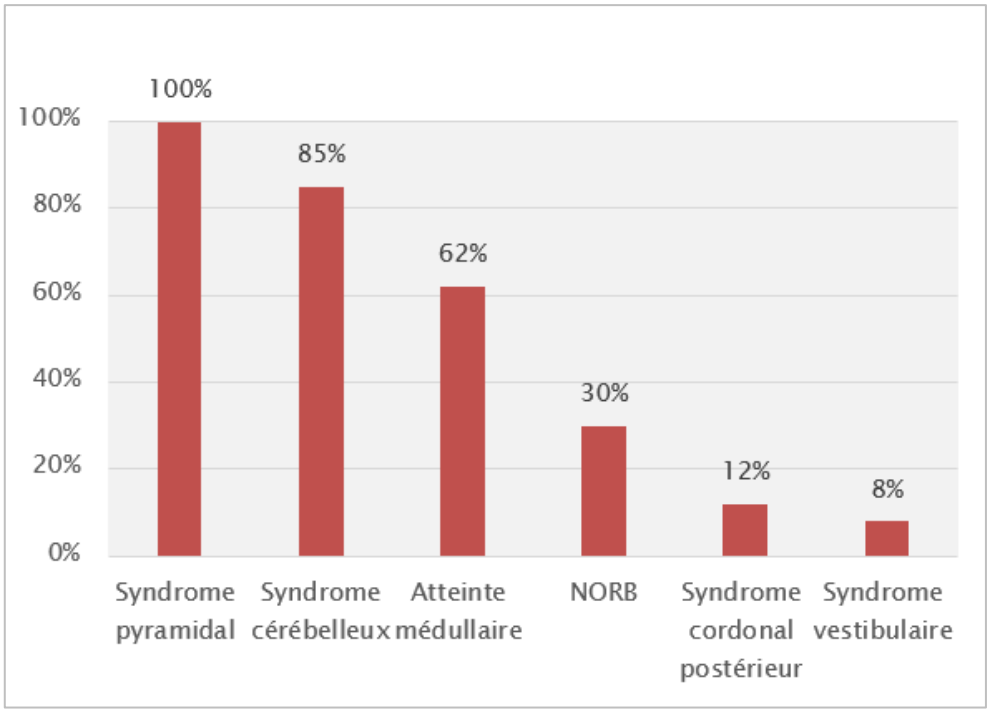


Figure 6 : Répartition des patients en fonction des formes syndromiques de la maladie.

5. Les formes cliniques :

22 patients parmi les 26 présentaient une forme rémittente de la sclérose en plaques, soit 85% des cas. Une forme secondairement progressive était observée chez 4 patients, représentant 15% des cas.

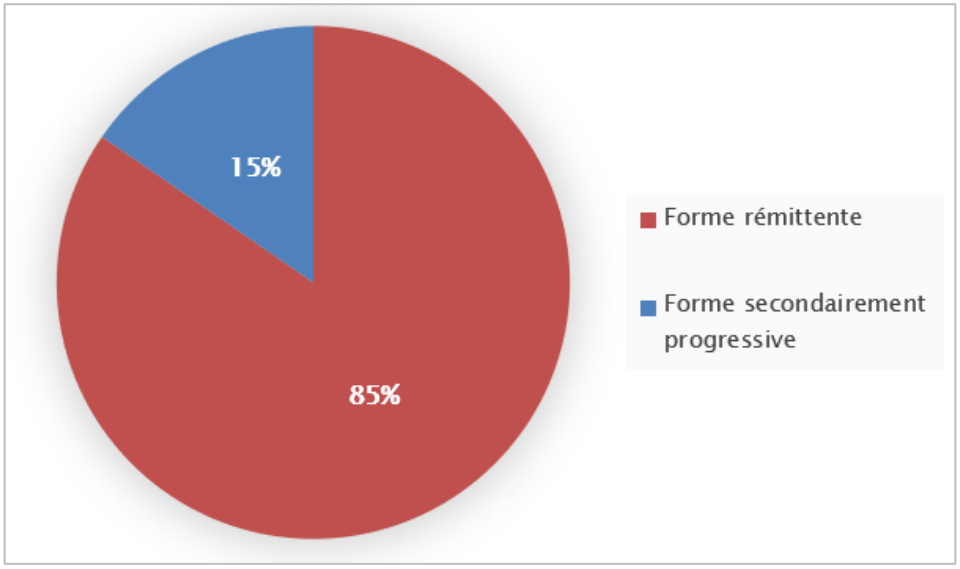


Figure 7 : Répartition des patients selon les formes cliniques de la maladie.

6. Nombre de poussée avant le début du traitement par Natalizumab :

Le nombre moyen de poussées chez les 26 patients suivis dans notre étude avant l'instauration du traitement par le natalizumab était de 3,9, avec des valeurs extrêmes allant de 2 à 9 poussées.

7. Degré du handicap EDSS avant le début du traitement par Natalizumab :

L'EDSS moyen chez les 26 patients suivis avant l'introduction du traitement par le natalizumab était de 3,9, avec des valeurs extrêmes allant d'un EDSS 2,5 à 6,5.

IV. Aspects para-cliniques :

1. L'IRM :

Tous les patients ont bénéficié d'une IRM au moment du diagnostic, et certains parmi eux durant leur suivi. Toutes ces IRM remplissaient les critères de dissémination temporo-spatiale. Les lésions apparaissaient sous la forme d'hypersignaux sur les séquences pondérées en T2, Elles pouvaient être arrondies ou ovoïdes. Leurs diamètres variaient de quelques millimètres à quelques centimètres (formes pseudo-tumorales). Elles pouvaient aussi confluer et étaient alors irrégulières. Certaines lésions apparaissaient sous la forme d'hyposignaux sur les séquences pondérées en T1.

La prise de contraste des lésions était notée dans 62% des cas (16 cas). **(Figure 8)**

La charge lésionnelle était importante dans 77 % des cas (20 patients), et moyenne dans 23% des cas (6 patients).

La localisation des lésions en sus-tentoriel était systématique (100 % des cas), suivie de la localisation sous-tentorielle 88% des cas. Enfin la moelle épinière était touchée dans 84%. **(Figure 9)**

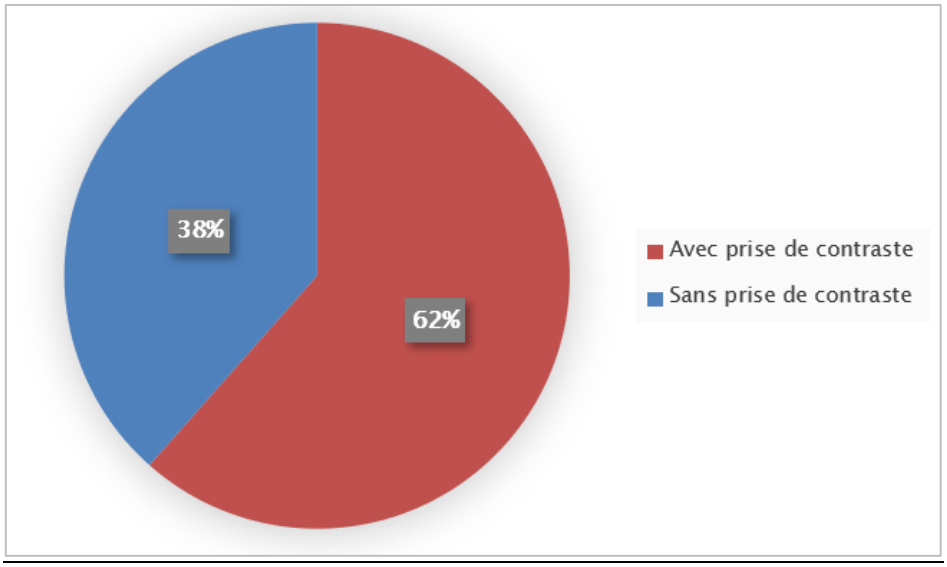


Figure 8: La répartition des patients selon la prise de contraste des lésions à l'IRM.

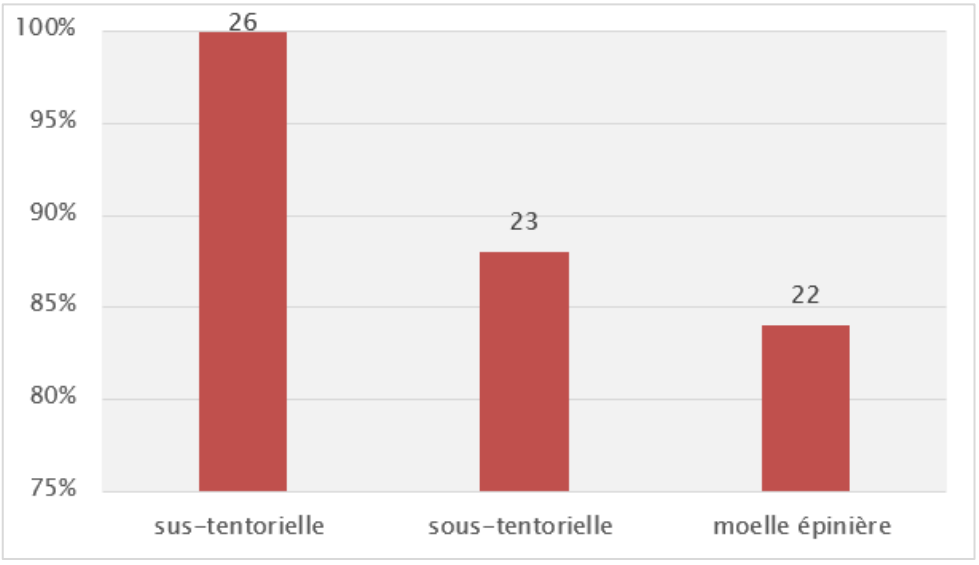
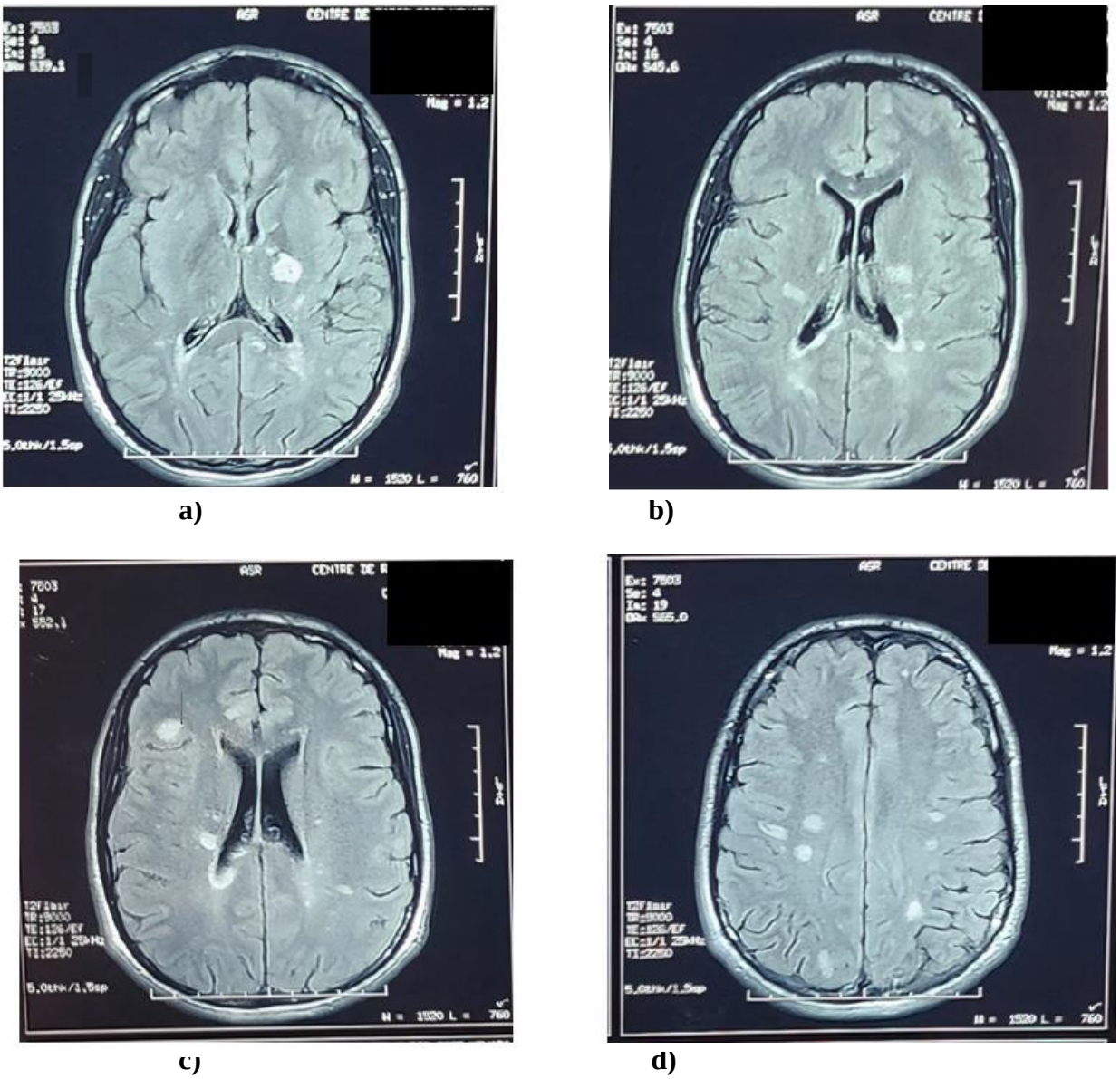


Figure 9 : La répartition des patients selon les localisations des lésions à l'IRM.

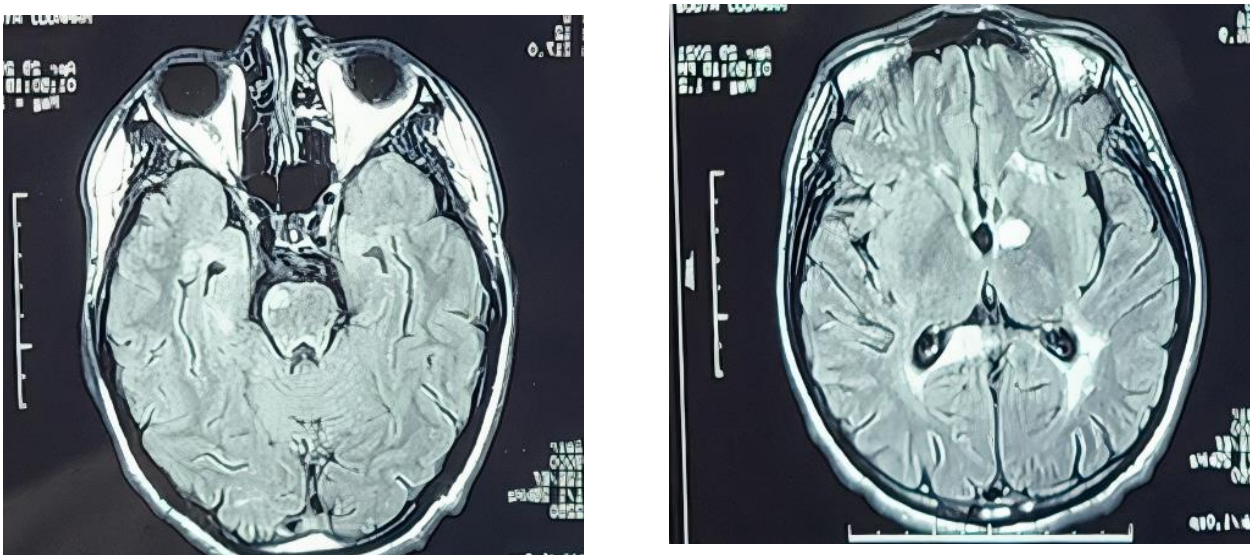
Différentes imageries par résonance magnétique effectuées chez nos patients :



a) b)

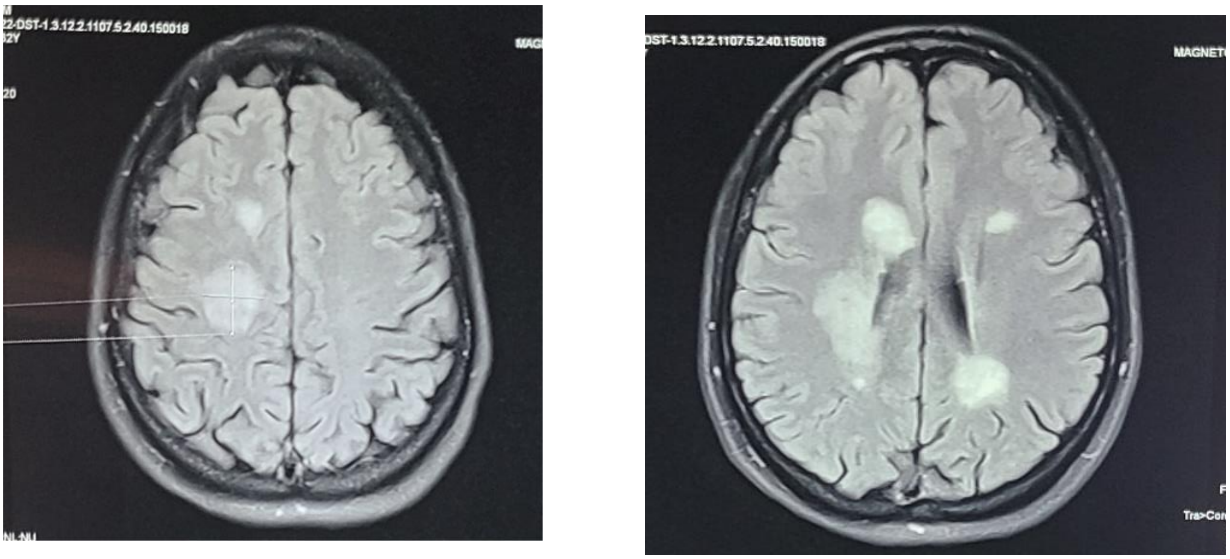
c) d)

Figure 10 : a ,b,c,d : IRM cérébrale, coupes axiales, séquences FLAIR, montrant de multiples hypersignaux de tailles variables de formes rondes ovalaires au niveau cortical, cortico sous corticale et en périventriculaire.



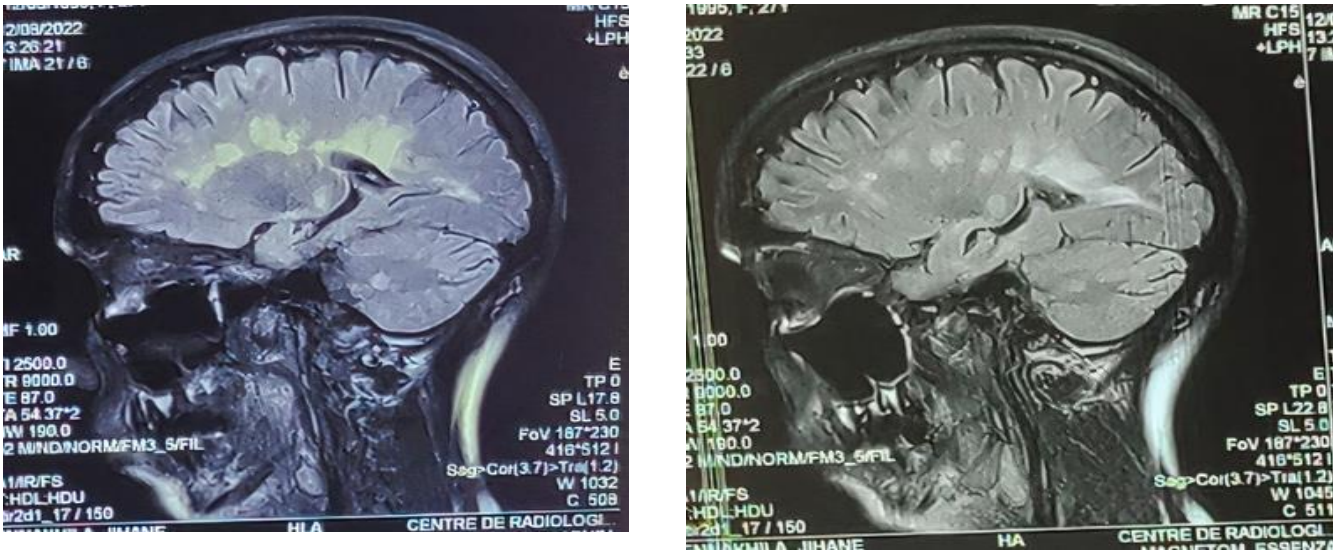
a) b)

Figure 11 : a,b : IRM cérébrale, coupes axiales, séquences FLAIR, montrant de multiples hypersignaux au niveau du pédoncule cérébrale droit, de la capsule interne gauche et du sélénium du corps calleux.



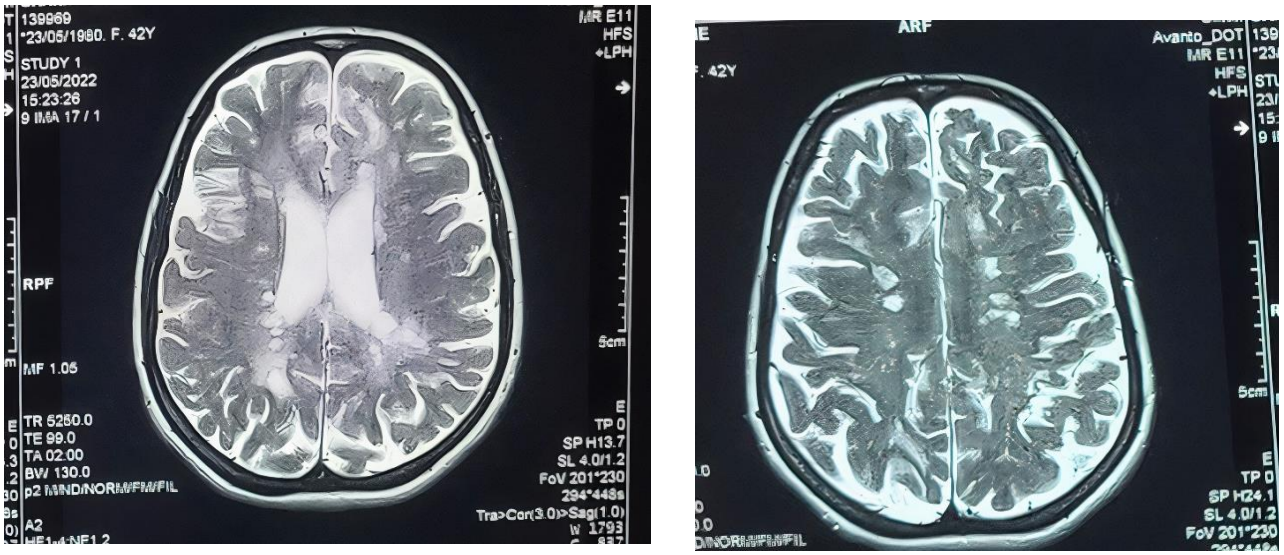
a) b)

figure 12 : a,b : IRM cérébrale, coupes axiales, séquences FLAIR montrant de multiples hypersignaux ovalaires volumineux bilatérales et asymétriques de la substance blanche périventriculaire.



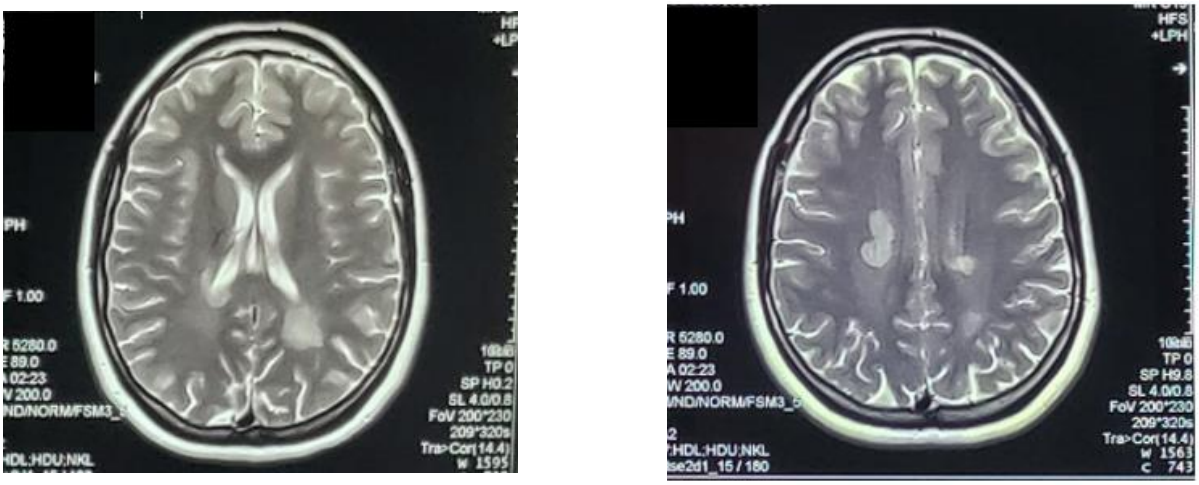
a) b)

Figure 13 :a , b : IRM cérébrale, coupes sagittales, séquences FLAIR montrant de multiples hypersignaux du corps calleux.



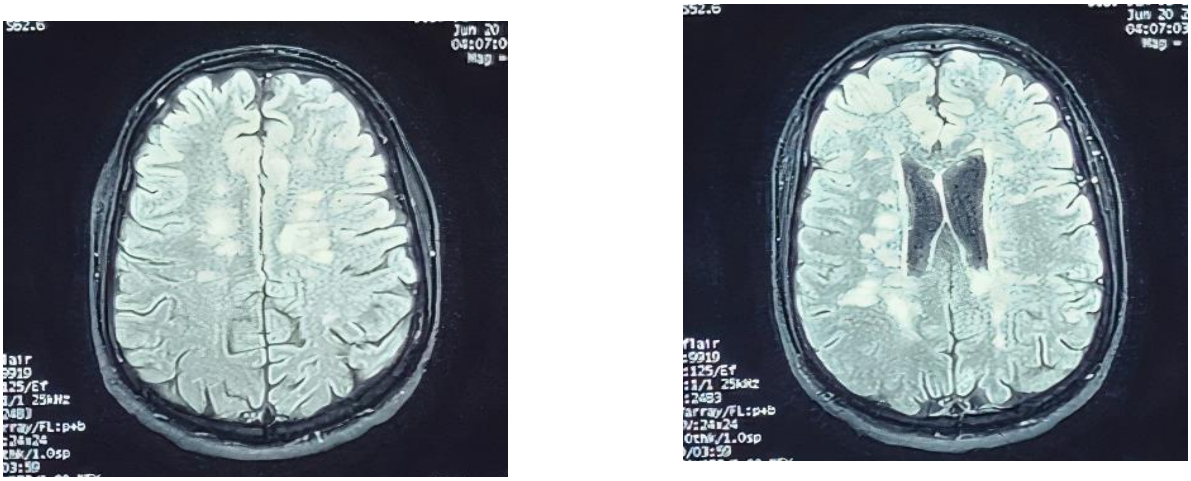
a) b)

Figure 14 : a , b :IRM cérébrale, coupes axiales, séquences T2 montant de multiples hyeprsignaux périventriculaires bilatérales asymétriques de tailles variables de formes ovalaires.



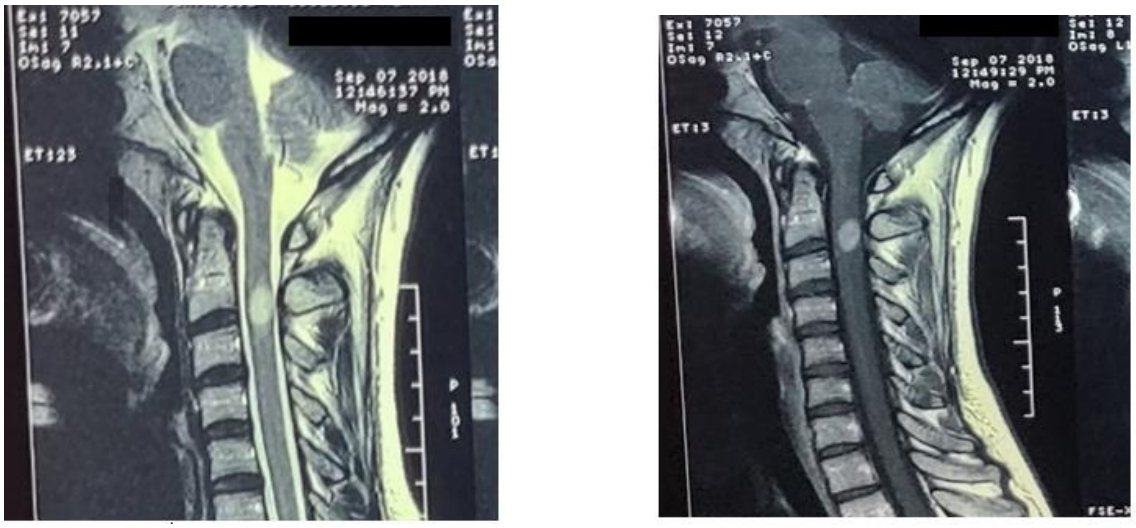
a) b)

Figure 15 : a,b : IRM cérébrale, coupes axiales, séquences T2 montrant de multiples hypersignaux volumineux périventriculaires bilatérales et asymétriques.



a) b)

Figure 16 : a , b : IRM cérébrale, coupes axiales, séquences FLAIR montrant de multiples plaques de démyélinisation en hypersignal en sus tentoriel de la substance blanche de tailles différentes, bilatérales et asymétriques.



a) b)

Figure 17 :a , b : IRM cervicale, coupe sagittale, a) séquence T2, b)séquence T1 injecté : présence d'une plaque de démyélinisation ovalaire située en regard de C2-C3 de 13 mm de grand axe en hypersignal T2 réhaussée par le contraste.

Figure 18 : IRM cervicale, coupe sagittale, séquence T2 montrant une plaque de démyélinisation en regard de C3-C4 de forme ovalaire en hypersignal.

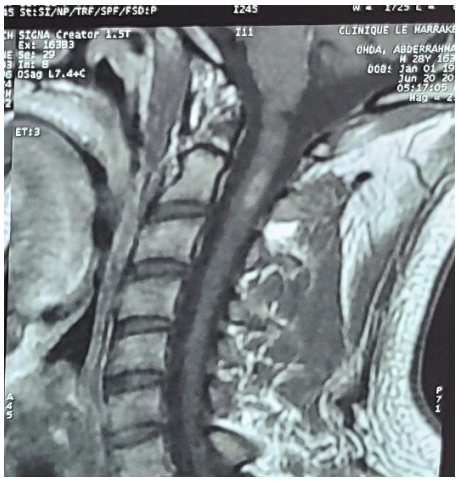


Figure 19 : IRM cervicale, coupe sagittale, séquence T1 injecté montrant une lésion ovalaire au regard de C1-C2 prenant le contraste.

Figure 20 : IRM cervico-dorsale, coupe sagittale, séquence T2 montrant de multiples hypersignaux dispersés dans la moelle épinière cervicale de tailles variables.

2. Ponction lombaire et étude du LCR :

Tous les patients avaient bénéficié d'une ponction lombaire avec étude cytochimique et électrophorèse des protéines. La PL était anormale chez 15 patients soit 58 % des cas révélant la présence d'une réaction inflammatoire intrathécale avec présence de bandes oligoclonales, et normale chez 11 patients soit 42 % des cas.

3. Potentiels évoqués visuels :

Les potentiels évoqués visuels (PEV) ont été réalisés chez 11 sur 26 patients, un patient avait un PEV normal, tantdis que chez les 10 autres patients, des anomalies ont été retrouvées à type de névrite optique bilatérale démyélinisante, neuropathie optique axonale sévère bilatérale et allongement des latences P100.

V. Les facteurs de mauvais pronostic :

Les facteurs de mauvais pronostic de la sclérose en plaques incluent des éléments démographiques, environnementaux, cliniques et paracliniques. Dans notre série on a retenu les facteurs ci-dessous :

Tableau 2 : Les facteurs de mauvais pronostic de la SEP dans notre série :

Facteur de mauvais pronostic de la SEP		Pourcentage	Nombre de patient
Démographiques et environnementaux	Sujet âgé	8%	2
	Sexe masculin	15%	4
	Tabagisme	4%	1
	Comorbidités	20%	5
Cliniques	Symptômes inauguraux moteurs, cérébelleux ou sphinctériens	100%	26
	Régression partielle ou absence de régression de la première poussée	77%	20
	Court délai entre les 2 premières poussées	50%	13
	Une fréquence élevée des poussées durant les 2 premières années	85%	22
	Un handicap lourd après les 5 premières années	26%	7
	EDSS élevé	20%	5
Radiologiques	Charge lésionnelle importante	77%	20
	Atteinte du faisceau corticospinal (corona radiata, médullaire)	85%	22
	Présence de lésions corticales	100%	26
	Prise de contraste	62%	16
	Atrophie cérébrale : cortex, cervelet, corps calleux	8%	2
	< Niveau de la vertèbre D3	85%	22
Biomarqueurs	Bandes oligoclonales positives	58%	15
	Potentiels évoqués visuels	38%	10

VI. Traitements :

1. Traitement de première intention :

Parmi les traitements proposés en première intention, on trouvait :

- ✓ Interférons bêta Avonex®
- ✓ Interférons bêta Rebil®
- ✓ Azathioprine Imurel®
- ✓ Tériflunomide Aubagio®
- ✓ Ocrelizumab Ocrevus®
- ✓ Fingolimod Glineya®
- ✓ Double Bolus Méthylprednisolone-Cyclophosphamide Solumedrol-Endoxan®

Au total 11 patients ont bénéficié de l'interférons bêta, 4 patients étaient sous Azathioprine, 4 patients étaient sous Fingolimod, 4 patients ont été sous double Bolus Solumedrol-Endoxan®, un patient sous Ocrelizumab et un autre sous Tériflunomide. Ces traitements ont été utilisés en première intention en raison de la nature agressive des poussées et de la charge lésionnelle importante observée à l'IRM.

Les traitements de premières intentions	Nombre de patients
Interférons bêta	6
Fingolimod Glineya	2
Interférons bêta Avonex / Fingolimod Glineya	2
Azathioprine Imurel / Cyclophosphamide Endoxan	2
Azathioprine Imurel	2
Interférons bêta Avonex / Cyclophosphamide Endoxan	1
Cyclophosphamide Endoxan	1
Tériflunomide Aubagio / Ocrelizumab Ocrevus	1
Cyclophosphamide Endoxan	1
Total des patients	18

Figure 21 : La répartition des patients selon les traitements de premières intentions avant Natalizumab.

2. Le Natalizumab en première intention :

Parmi les 26 patients étudiés, 8 soit 31 % ont reçu le Natalizumab en première intention, dès le début de leur prise en charge. Ces patients se distinguent par une forme très active de sclérose en plaques (SEP), caractérisée par des poussées fréquentes et sévères, ainsi que par une accumulation rapide de lésions visibles à l'IRM.

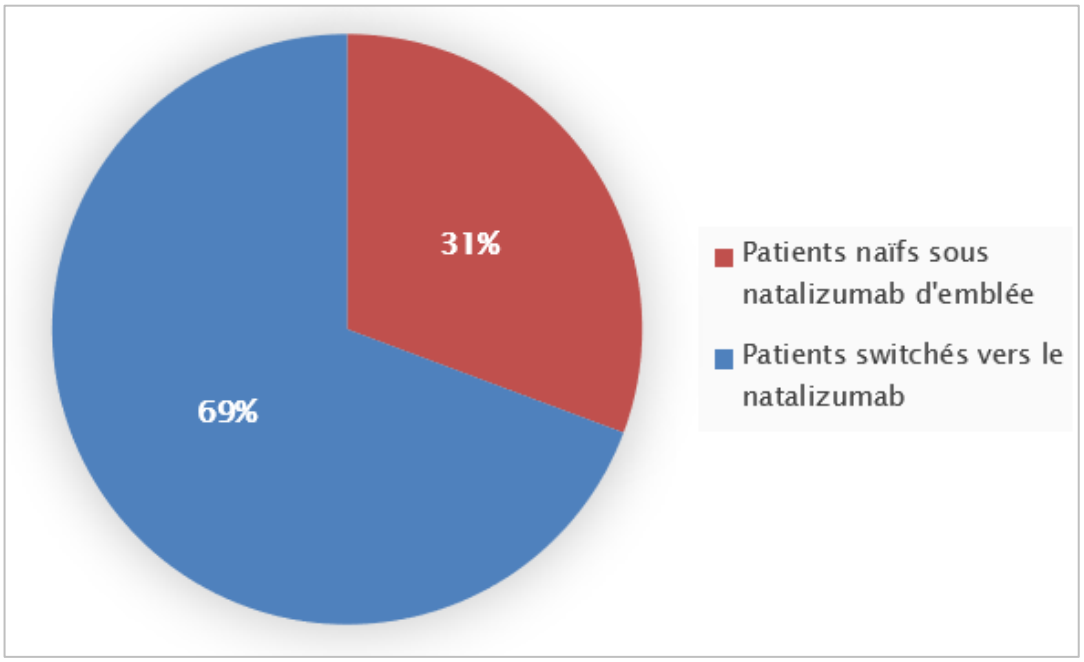


Figure 22 : La répartition des patients selon le traitement de première intention reçu.

3. Les causes de changement du traitement de première intention :

Au cours de l'évolution de la maladie, 18 patients soit 69% des cas ont changé de traitement :

- ✓ 16 patients à cause de la persistance des poussées et de l'augmentation de la charge lésionnelle à l'IRM (61,5% des cas).
- ✓ 1 cas suite au changement de la forme de la SEP de la forme rémittente à la forme secondairement progressive.
- ✓ 1 cas dû à une intolérance au Fingolimod Glineya®.

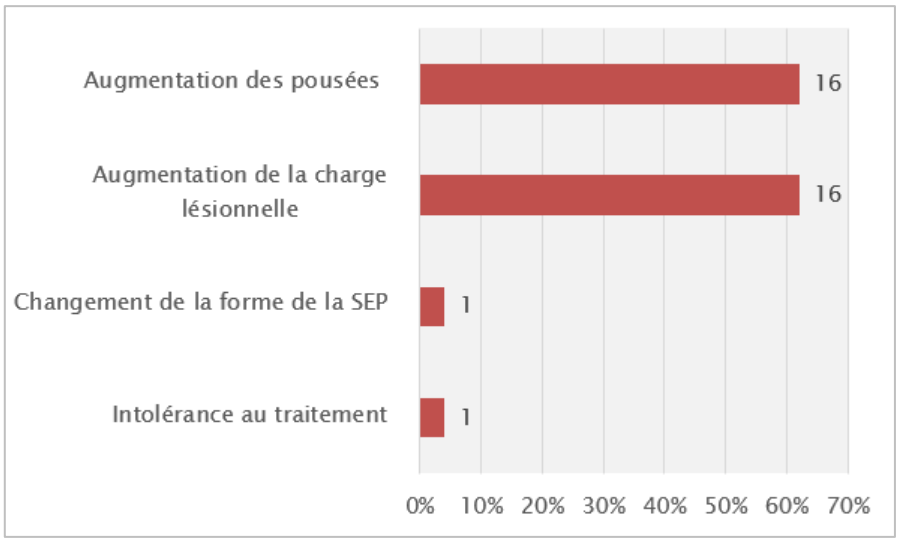


Figure 23 : La répartition des patients selon les motifs de changement du traitement de première intention.

4. Evolution de la maladie sous natalizumab :

4.1 Efficacité clinique :

a) Nombre de poussées à 6 mois de traitement :

Le nombre moyen de poussées chez les 26 patients suivis dans notre étude après l'instauration du traitement par natalizumab était de 0,15, avec des valeurs extrêmes allant d'aucune poussée à 2 poussées durant 6 mois. Il existait une réduction du nombre de poussées à 6 mois de 96,92%.

b) Type de poussées :

Au cours de l'évolution de la maladie sous Natalizumab, une poussée à type de déficit moteur à type de tétraparésie a été notée chez 1 patient (3,8% des cas), ce même patient avait présenté une poussée faite de troubles sphinctériens à type de rétention aiguë d'urine. 1 patient (3,8% des cas) avait présenté une lourdeur des deux membres inférieurs.

c) Le score de l'EDSS :

L'EDSS moyen à l'introduction du traitement chez les 26 patients traités était 4,08 à 2,16 À 6 mois du traitement. La moyenne de variation de l'EDSS était de 48,72 % objectivant une diminution du score du handicap à 6 mois du traitement. En effet, 25 patients avaient une régression du score de l'EDSS qui varie de 0,5 points jusqu'à 3,5, un seul patient avait une progression du handicap, le score est passé de 2,5 à 4 en 6 mois.

4.2 L'efficacité radiologique :

L'activité inflammatoire radiologique était évaluée par la présence de prise de contraste et par la variation de la charge lésionnelle. Les patients qui ont poursuivi le traitement par Natalizumab pendant 6 mois et qui avaient bénéficié d'une IRM cérébrale avant l'introduction du traitement étaient au nombre de 20. Il y avait 6 données manquantes sur les IRM cérébrales à 6 mois. Ces dernières étaient prévues ultérieurement. Nous avons donc analysé seulement 20 IRM cérébrales. 17 patients sur 20, soit 85 %, présentaient une réduction de la charge lésionnelle à l'IRM à 6 mois de traitement. 2 patients sur 20, soit 10 %, présentaient une stabilité de leur imagerie à 6 mois de traitement. 1 patient sur les 20 sur présentait une augmentation de la charge lésionnelle, soit 5 %.

Parmi les 20 patients étudiés, 12 présentaient une prise de contraste avant l'initiation du traitement. Après 6 mois de traitement, 2 de ces 12 patients ne présentaient plus de prise de contraste.

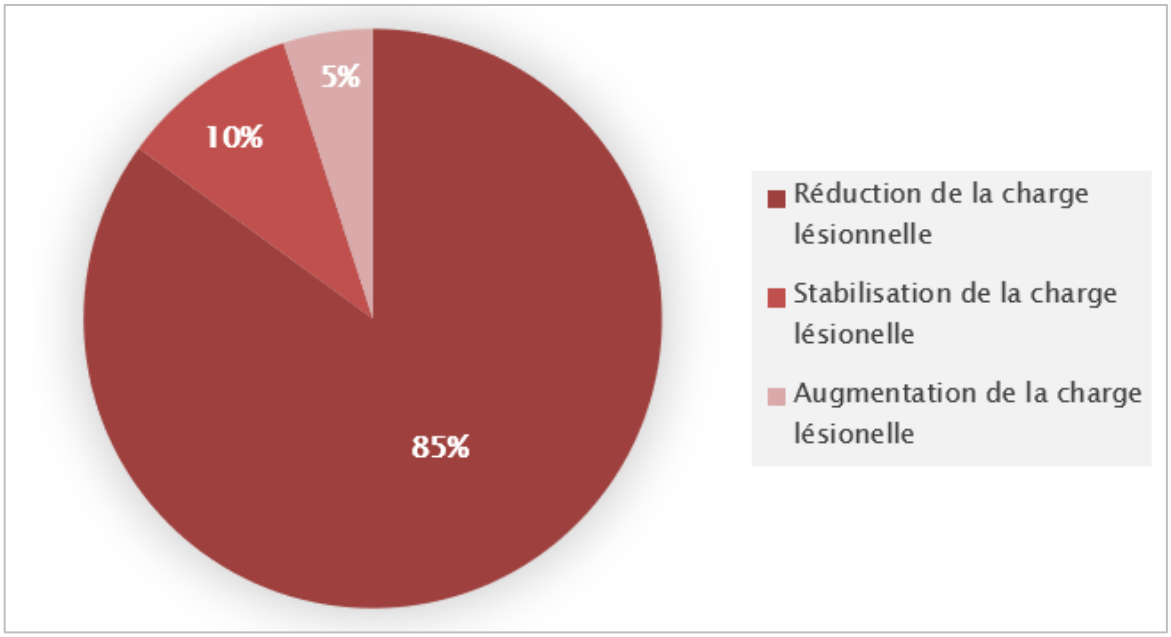


Figure 24 : La répartition des patients selon l'évolution de la charge lésionnelle après Natalizumab.

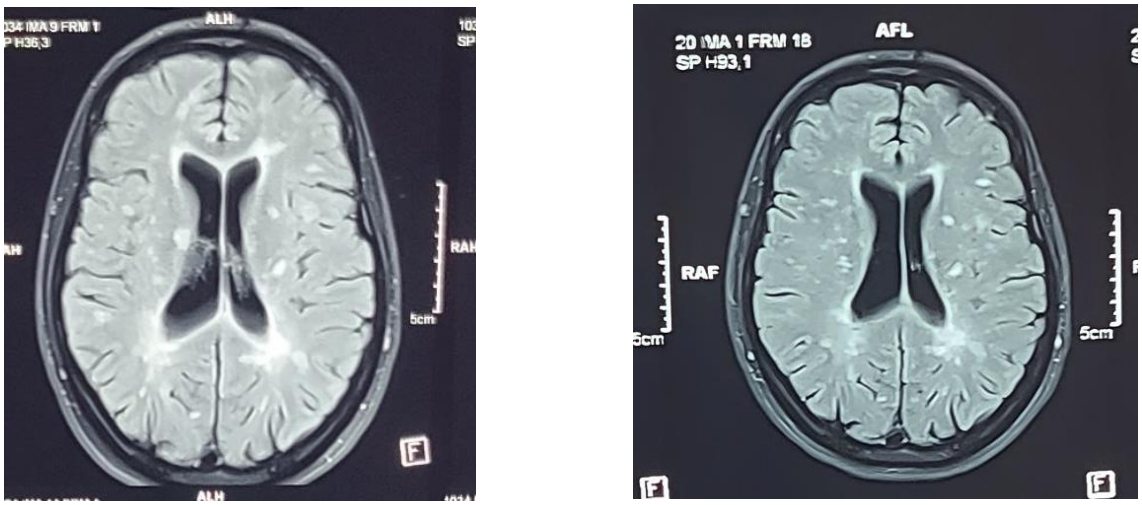
Score de Rio modifié	Nombre de patients
Score à 0	24
Score à 1	1
Score à 3	1

Tableau 3 : Score de Rio modifié des patients après natalizumab.

NEDA score	Nombre de patients
NEDA-4	22
NEDA-3	2
Non-éligible au NEDA	2

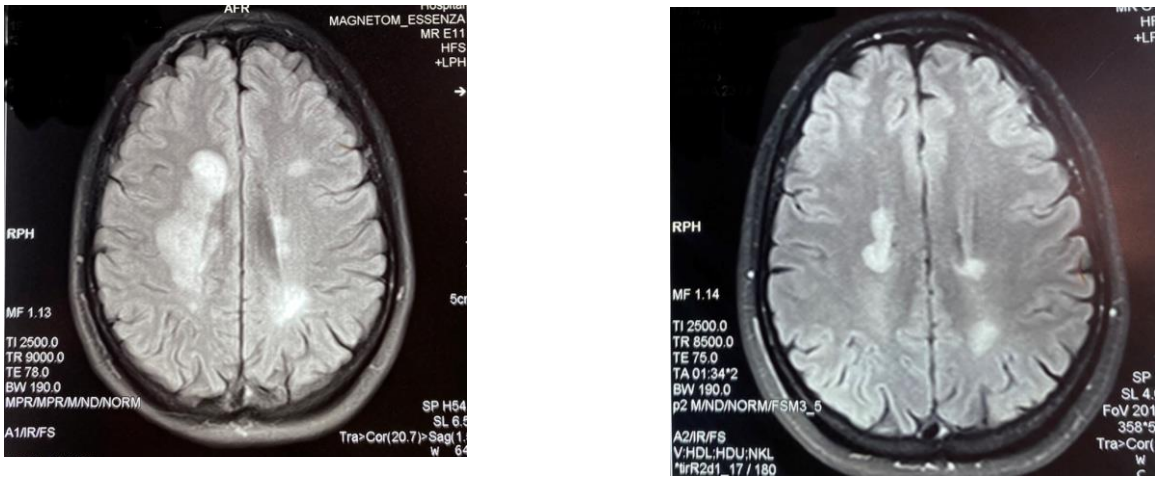
Tableau 4 : Score de NEDA des patients après natalizumab.

Différentes imageries par résonance magnétique effectuées chez nos patients, avant et après 6 mois de traitement par Natalizumab :



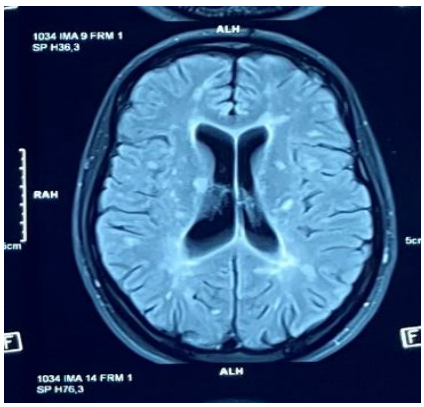
a) b)

Figure 25 : a et b : IRM cérébrale, coupes axiales, séquences FLAIR montrant une réduction de la charge lésionnelle après 6 mois, chez une patiente atteinte SEP très active, mise sous Natalizumab. [a) :M0, b) :M6]

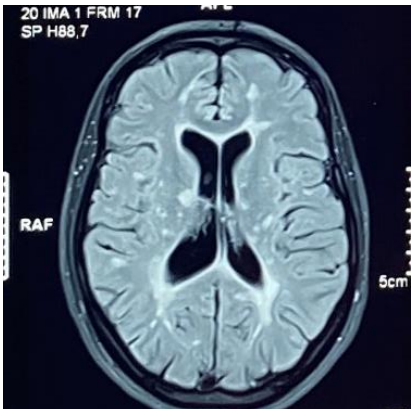


a) b)

Figure 26 : a et b : IRM cérébrale, coupes axiales, séquences FLAIR montrant une réduction de la charge lésionnelle après 6 mois, chez une patiente atteinte SEP très active, mise sous Natalizumab. [a) :M0, b) :M6]

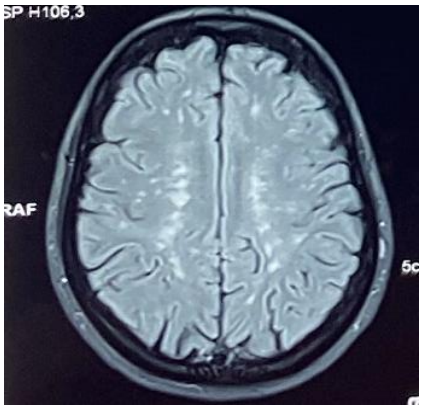


a)



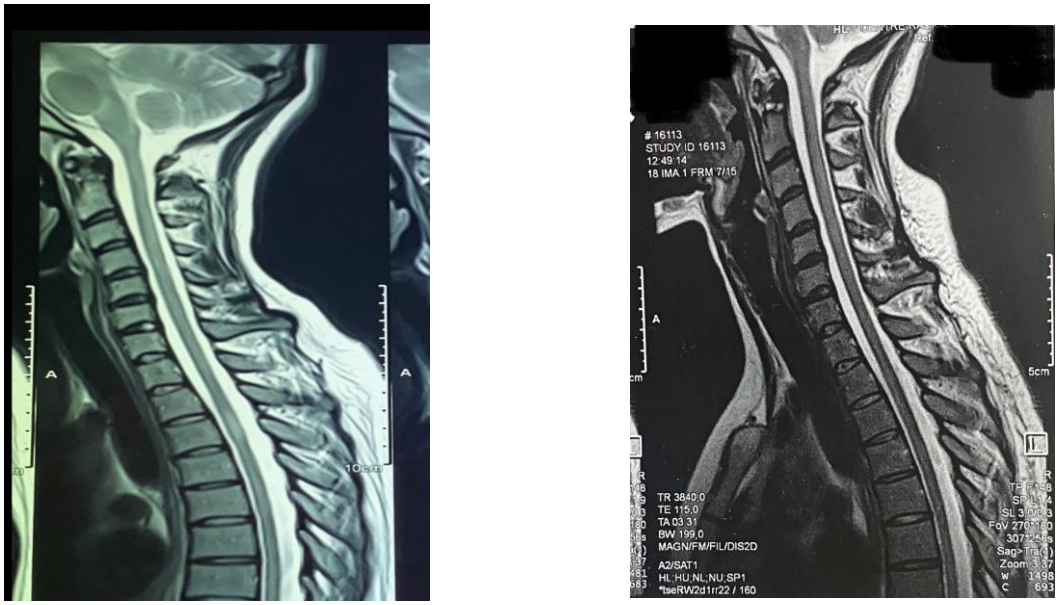
b)

c)



d)

Figure 27 : a, b, c et d : IRM cérébrale, coupes axiales, séquences FLAIR montrant une quasi stabilisation de la charge lésionnelle après 6 mois, chez une patiente atteinte SEP très active, mise sous Natalizumab. [a) c) :M0, b) d) :M6]



a) b)

Figure 28 : a et b : IRM cervico-dorsale, coupes sagittales, séquences T2 montrant une réduction de la charge lésionnelle après 6 mois, chez une patiente atteinte SEP très active, mise sous Natalizumab. [a) :M0, b) :M6]

4.3 Tolérance / effets indésirables :

a) Tolérance globale :

Aucun effet secondaire n'a été signalé chez aucun patient, notamment aucun décès n'a été déclaré, pas de notion d'infections, ni de fausses couches, ni de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), ni autre signe clinique, durant 6 mois de traitement sous natalizumab.

b) Tolérance biologique :

Aucun effet secondaire biologique n'a été signalé chez aucun patient, notamment pas de lymphopénie, ni de neutropénie, ni autre signe, durant 6 mois de traitement sous natalizumab.

2 patients soit 7,6% ont développé une séroconversion pour les anticorps anti-virus JC (anti-JCV) au cours des 6 mois de traitement par le Natalizumab. Cependant, aucun cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) n'a été observé chez ces patients.

c) Arrêt de traitement :

Un seul patient est passé du natalizumab au Fingolimod vu la non réponse clinique après 6 mois de traitement par le Natalizumab.

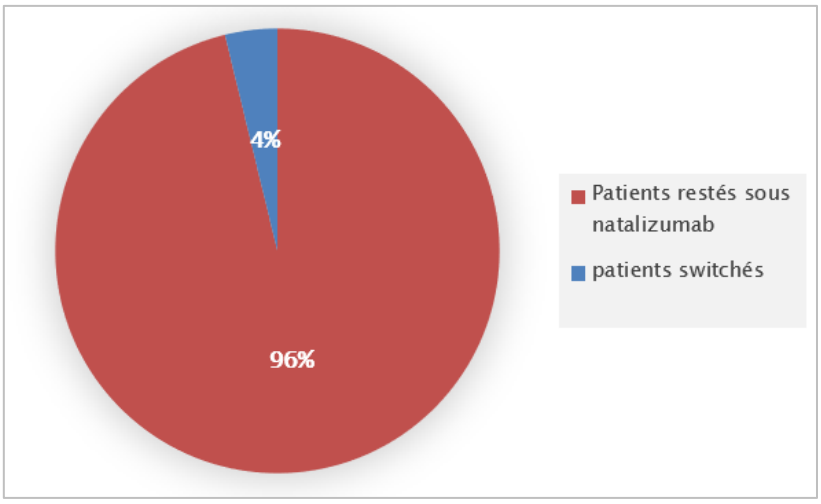


Figure 29 : Echec du traitement par natalizumab et passage à un autre traitement.

DISCUSSION

I. Fréquence :

La sclérose en plaques n'est plus une maladie rare, actuellement, le nombre de personnes atteintes de sclérose en plaques dans le monde connaît une hausse constante, passant de 2,3 millions en 2013 à 2,9 millions en 2023. Le taux d'incidence global est estimé à 2,1 pour 100 000 habitants. Cela signifie qu'un nouveau cas de SEP est diagnostiqué toutes les 5 minutes dans le monde.

Plusieurs études ont montré une augmentation préoccupante de la prévalence de la SEP dans plusieurs régions du monde. En effet selon Atlas of MS, la prévalence de la SEP a augmenté dans toutes les régions du monde entre 2013 et 2020 .Cette augmentation est probablement due à l'amélioration des techniques de diagnostic, à l'allongement de l'espérance de vie des personnes atteintes de SEP et à des facteurs environnementaux et comportementaux .(2,11)

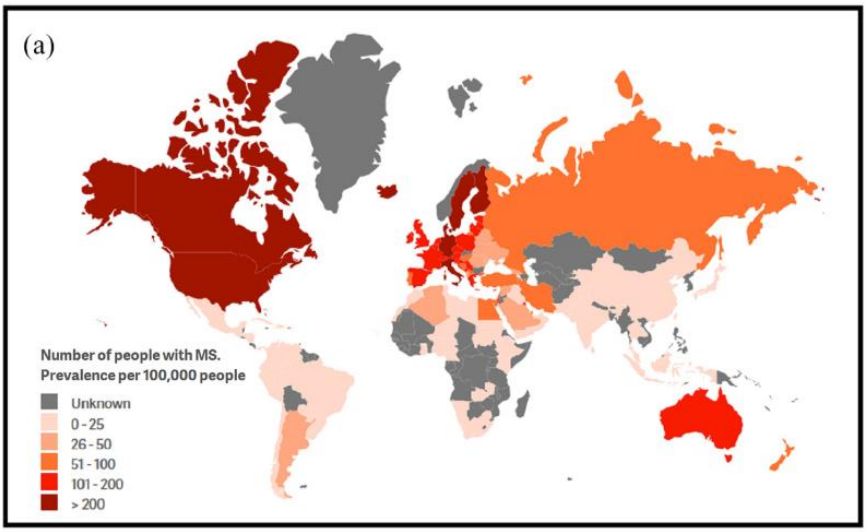


Figure 30 : Nombre de personnes atteintes de SEP par 100 000 habitants en 2020.

II. La physiopathologie de la sclérose en plaques et mécanisme d'action des différents traitements :

La sclérose en plaques est une maladie complexe qui implique une combinaison de mécanismes inflammatoires et neurodégénératifs, elle est caractérisée par une réponse auto-immune anormale qui détruit de manière progressive les gaines de myéline entourant les axones. Cette destruction se produit aussi bien dans la substance blanche, que dans les lésions corticales et entraîne aussi une interruption de la conduction le long des fibres nerveuses, ce qui peut ralentir ou bloquer la propagation des signaux nerveux.

L'inflammation débute par l'activation des cellules T auto réactives en périphérie par des antigènes spécifiques de la myéline, par un mécanisme encore non identifié. Une fois activées, les cellules T acquièrent la capacité de traverser la barrière hémato-encéphalique et pénètrent dans le système nerveux centrale. Une fois dans le système nerveux central, les cellules T sont réactivées par les antigènes locaux via une interaction avec des macrophages, microglies et cellules B ; ces cellules T libèrent des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interféron-gamma (IFN-γ) et le facteur de nécrose tumorale-alpha (TNF-α), tandis que les plasmocytes produisent des anticorps dirigés contre la myéline. Ces réactions inflammatoires favorisent le recrutement de cellules inflammatoires supplémentaires, tels que les cytokines pros inflammatoires, les microglies activées libèrent des radicaux libres, de l'oxyde nitrique et des protéases, ce qui contribue d'avantage aux lésions tissulaires et à la perte axonale. (4)

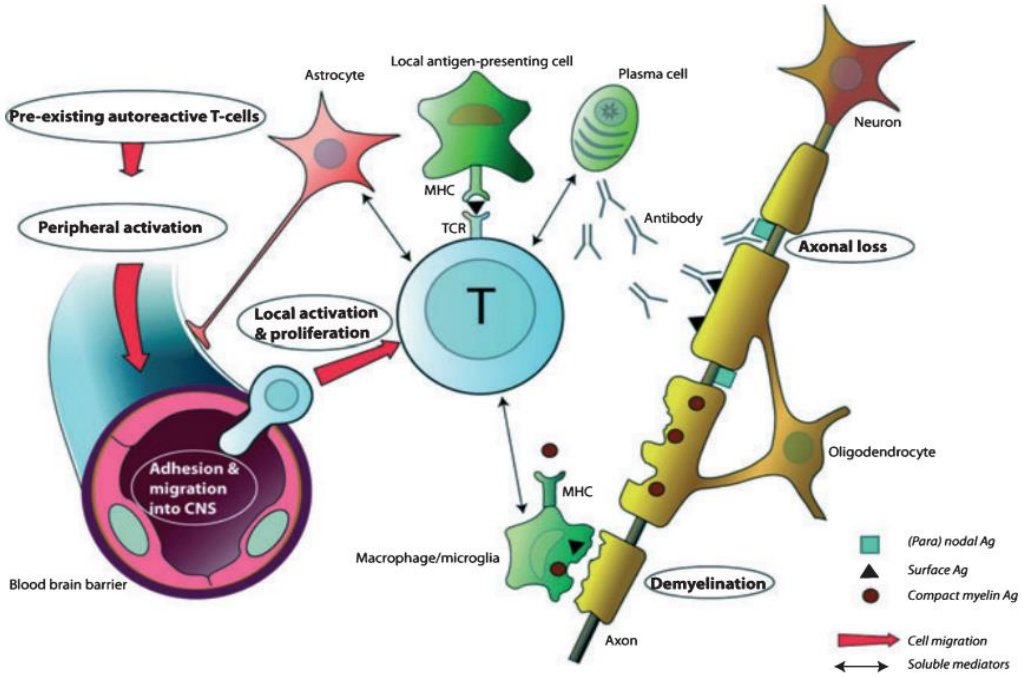


Figure 31 : Immunopathogenèse de la sclérose en plaques.

Ce schéma montre la cascade d'événements inflammatoires qui mènent à la démyélinisation et à la neurodégénérescence dans la sclérose en plaques.

1. **Lymphocytes T auto réactifs** : Ils sont activés en périphérie et traversent la barrière hémato-encéphalique vers le SNC.
2. **Activation locale** : Les cellules T se réactivent dans le SNC via des cellules présentatrices d'antigènes comme les astrocytes.
3. **Réponse immunitaire** : Les plasmocytes produisent des anticorps attaquant la myéline, aidés par les macrophages/microglies.
4. **Démyélinisation** : Cette attaque entraîne la destruction de la myéline entourant les axones.
5. **Perte axonale** : La démyélinisation provoque des dommages aux axones et aux neurones.

A. La physiopathologie de la SEP :

1. Le rôle des lymphocytes T dans la physiopathologie de la SEP :

Les lymphocytes T jouent un rôle crucial dans la physiopathologie de la sclérose en plaques en orchestrant une réponse auto-immune contre le système nerveux central. Initialement, les lymphocytes T en particulier les cellules T CD4+ et CD8+ sont activés en périphérie par des antigènes myélinisés présentés par des cellules présentatrices d'antigènes (APC). Ces lymphocytes migrent ensuite vers le SNC leur capacité à infiltrer le SNC est facilitée par l'expression de récepteurs de chimiokines et de molécules d'adhésion spécifiques ainsi que par la production de cytokines pro-inflammatoires, ce qui perturbent la barrière hématoencéphalique et permet leur infiltration à travers la barrière hématoencéphalique.

À l'intérieur du SNC, les lymphocytes T naïfs rencontrent à nouveau leurs antigènes cibles sur les cellules présentatrices d'antigènes locales, ce qui conduit à leur réactivation et à une réponse inflammatoire locale. Une fois dans le SNC, les lymphocytes T s'accumulent dans les lésions actives de la matière blanche et les structures folliculaires des méninges.(12,13)

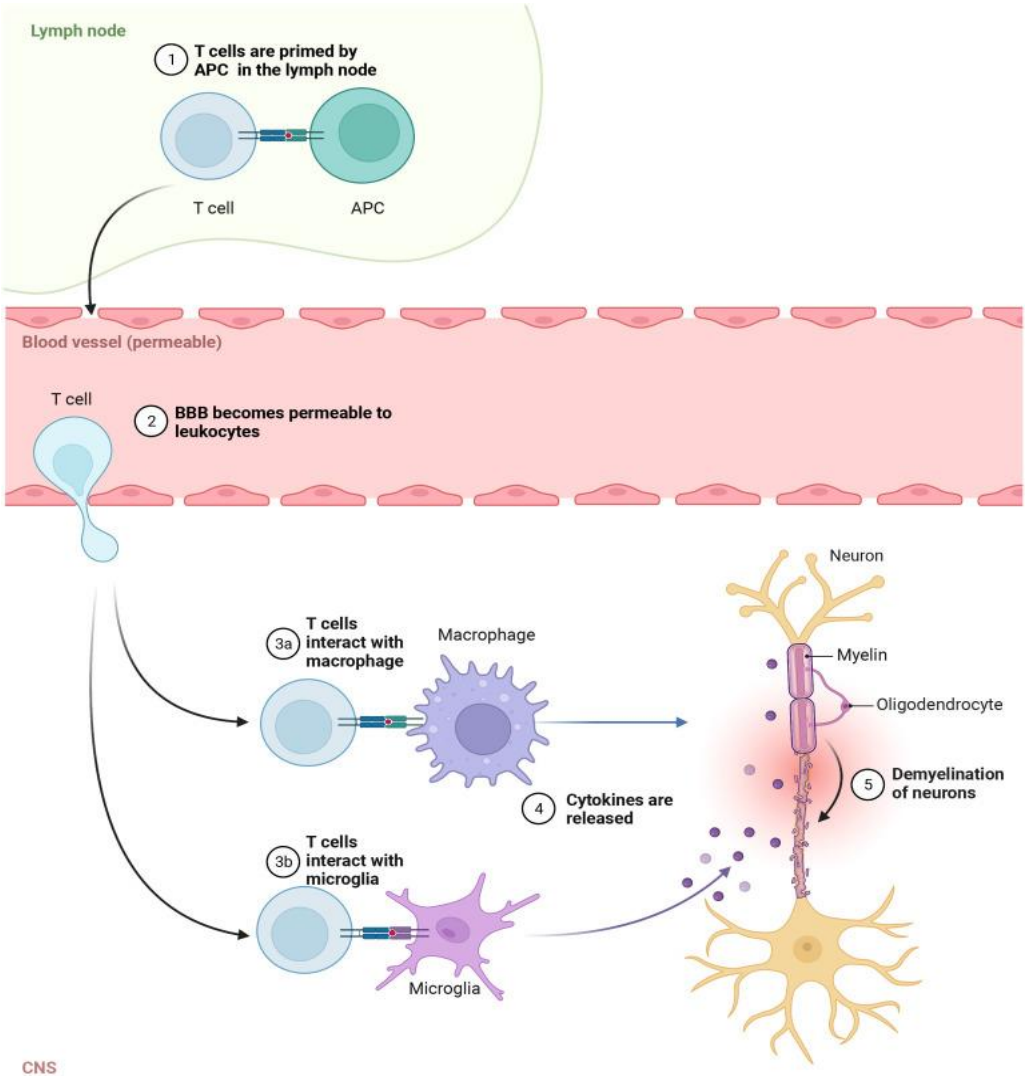


Figure 32 :Le mécanisme d'action des lymphocytes T dans la SEP .

Les cellules T autoréactives dans la pathogénèse de la SEP. Dans le ganglion lymphatique, les cellules T sont activées par des autoantigènes du SNC présentés par les APC ①, puis traversent la barrière hémato-encéphalique (BHE) et pénètrent dans le cerveau ②. Dans le SNC, elles activent les macrophages et les microglies ③, qui libèrent des cytokines favorisant l'inflammation locale et la démyélinisation des neurones ⑤.

2. Le rôle des lymphocytes T auxiliaire :

Plusieurs types de lymphocytes T sont impliqués dans la sclérose en plaques, notamment les cellules T auxiliaires (Th) également appelées les cellules T CD4+ et les cellules T cytotoxiques (CTL) ou cellules T CD8+ et cellules T régulatrices (Tregs).

Ils infiltrent le système nerveux central, provoquant une inflammation locale et une démyélinisation. Les cellules Th, en particulier les sous-types Th1 et Th17, produisent des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interféron gamma (IFN-γ) et l'interleukine-17 (IL-17), qui contribuent à l'activation des macrophages et des microglies, augmentant ainsi l'inflammation et les lésions tissulaires. Les cellules Th17.1, un sous-groupe des cellules Th17, sont particulièrement pathogènes dans la SEP. Elles expriment à la fois IFN-γ et le facteur de nécrose tumorale GM-CSF, et possèdent une forte capacité de transmigration à travers la barrière hémato-encéphalique grâce à l'expression de récepteurs de chimiokines, ainsi que des molécules d'adhésion. Les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) jouent également un rôle crucial en ciblant et détruisant les cellules responsables de la myélinisation des neurones , les oligodendrocytes .Cela conduit à la formation de plaques de démyélinisation, aux dommages axonaux et à la perte neuronale caractéristiques de la SEP .(13,14)

3. Le rôle des lymphocytes T régulatrices (Tregs) :

Pour les cellules T régulatrices, qui normalement sécrètent des facteurs neurotrophiques pour favoriser la remyélinisation et la réparation neuronale par les oligodendrocytes pour maintenir la tolérance immunitaire, sont souvent dysfonctionnelles dans la SEP, cela pourrait favoriser la survie, la prolifération et la différenciation des cellules CD8, Th17 et B réactives à la myéline, permettant ainsi aux réponses auto-immunes de persister et de causer des dommages progressifs au SNC.(14)

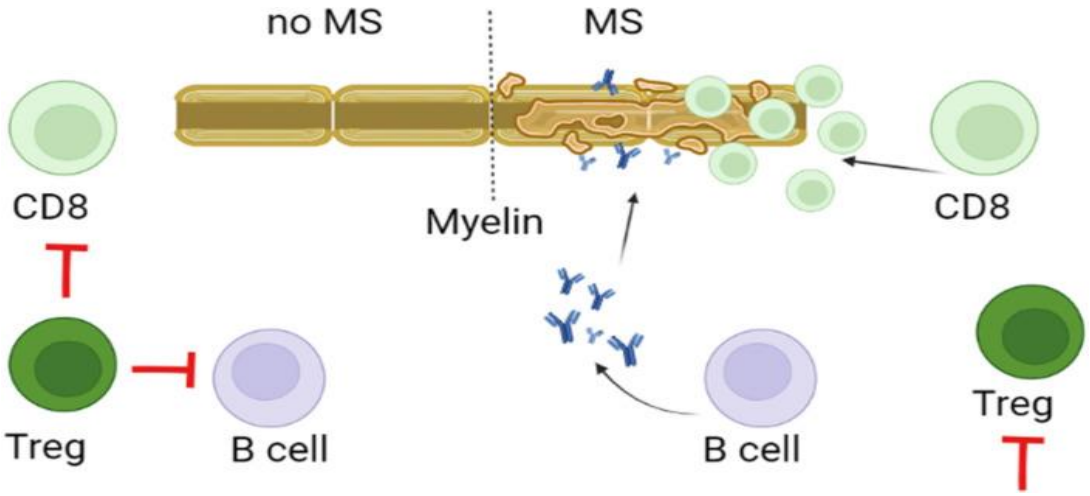


Figure 33 : Le rôle des lymphocytes Tregs.

L'activité réduite et le nombre diminuée des cellules Tregs lors de la SEP favorise la survie, la prolifération et la différenciation des cellules des CD8, Th17 et B réactives à la myéline.

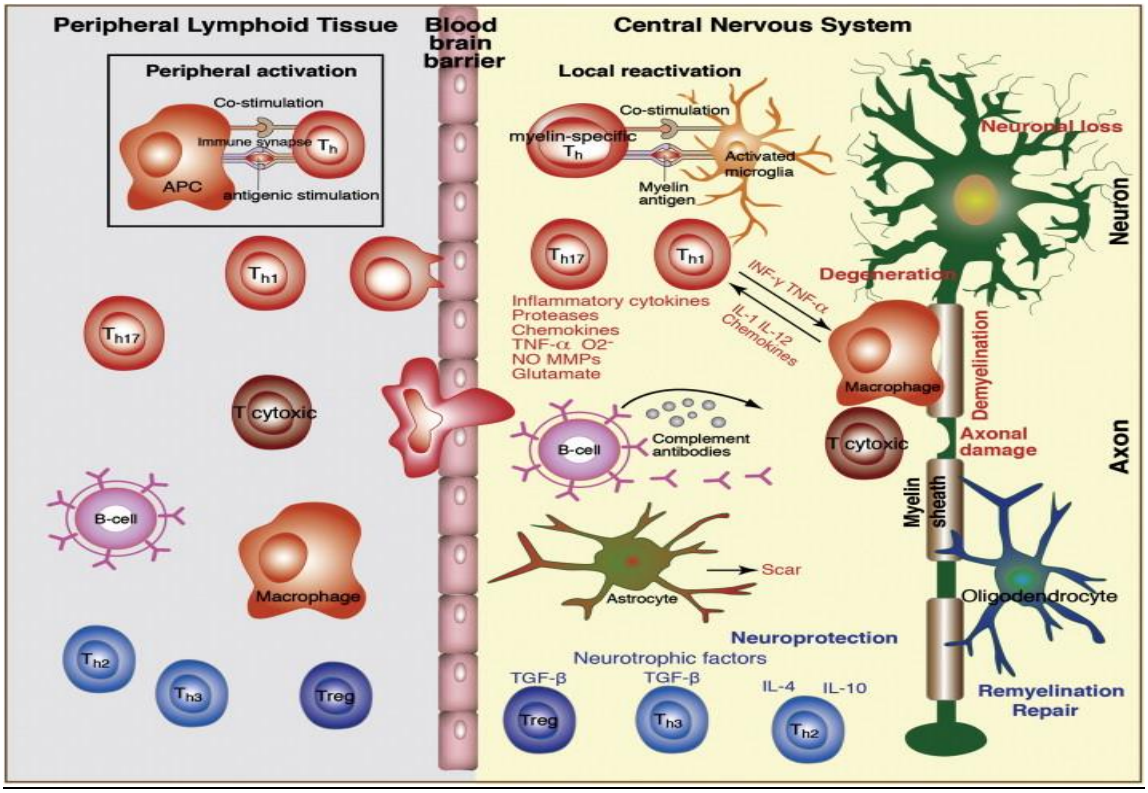


Figure 34 : Mécanisme d'action des lymphocytes T dans la sclérose en plaque.

Ce schéma illustre les mécanismes immunitaires de la sclérose en plaques :

1. **Tissus lymphoïdes périphériques** : Les lymphocytes T (Th1, Th17) sont activés par les APC et migrent vers le SNC.
2. **Barrière hémato-encéphalique** : Les cellules immunitaires traversent cette barrière pour entrer dans le SNC.
3. **Système nerveux central** :
    - **Inflammation** : Th1 et Th17 réactivés déclenchent une inflammation qui attaque la myéline, causant démyélinisation, dommages axonaux et dégénérescence neuronale.
    - **Réparation** : Les cellules régulatrices (Treg, Th2, Th3) libèrent des facteurs favorisant la neuroprotection et la remyélinisation.

C'est un équilibre entre neuroinflammation et réparation dans la progression de la maladie.

4. Le rôle des lymphocytes B dans la physiopathologie de la SEP

Les lymphocytes B jouent un rôle crucial dans la physiopathologie de la sclérose en plaques, bien que leur implication ait été longtemps sous-estimée par rapport aux lymphocytes T, des preuves croissantes au cours des 10 à 15 dernières années ont fortement impliqué les lymphocytes B dans le développement et la progression de la SEP.

Ces cellules immunitaires, originaires de la moelle osseuse, traversent différentes étapes de développement avant de devenir des cellules matures capables de produire des anticorps. En effet, les lymphocytes B subissent une expansion clonale, une maturation et une activation au niveau des organes lymphoïdes périphériques tels que la rate, les ganglions lymphatiques et les amygdales, où elles se différencient en divers sous types spécialisés qui sont les cellules B mémoires, cellules B régulatrices (Breg), plasmoblastes et cellules plasmatiques.

Les lymphocytes B mémoire sont caractérisées par une expression élevée de CD27, qui est une protéine de surface cellulaire qui appartient à la famille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale, elles expriment également le CD80 et CD86, des molécules de costimulation qui augmentent la capacité des cellules B mémoire à activer les cellules T.

Parmi les rôles principaux de ces cellules B mémoire, la production des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF, la lymphotoxine-α, l'IL-6 et le GM-CSF, ce qui favorise le développement des cellules Th1 et Th17, exacerbant ainsi l'inflammation.

De plus, plusieurs recherches ont démontré que les patients atteints de SEP ont une augmentation des cellules B mémoire produisant du GM-CSF et une diminution des cellules B régulatrices produisant de l'IL-10, une cytokine anti-inflammatoire.

En effet, les cellules B régulatrices (Breg) jouent un rôle essentiel dans la régulation du système immunitaire et la prévention des réponses auto-immunes. Elles produisent plusieurs

cytokines anti-inflammatoires, notamment l'IL-10, l'IL-35, le TGF-β et expriment le ligand de mort programmée 1 (PD-L1). Ces cytokines et molécules de surface inhibent les lymphocytes T responsables de la médiation des réponses immunitaires agressives, cependant dans la SEP on note une dysfonction de ces cellules B régulatrices.

Les plasmoblastes quant à eux migrent vers les sites d'inflammation où ils se différencient en plasmocytes. Ces plasmocytes sont spécialisés dans la production d'anticorps grâce à plusieurs facteurs de croissance. Dans la sclérose en plaques, ces anticorps attaquent les composants du système nerveux central, en particulier la myéline.

Ces plasmocytes produisent aussi des immunoglobulines oligoclonales, qui sont des types spécifiques d'anticorps souvent trouvés dans le LCR des patients atteints de SEP. La présence de ces immunoglobulines oligoclonales au niveau du LCR est un indicateur de l'activité inflammatoire dans la SEP. La production continue de ces anticorps par les plasmocytes favorise la démyélinisation et la neurodégénérescence, ce qui entraine une aggravation des symptômes cliniques et la progression de la maladie. (14,15)

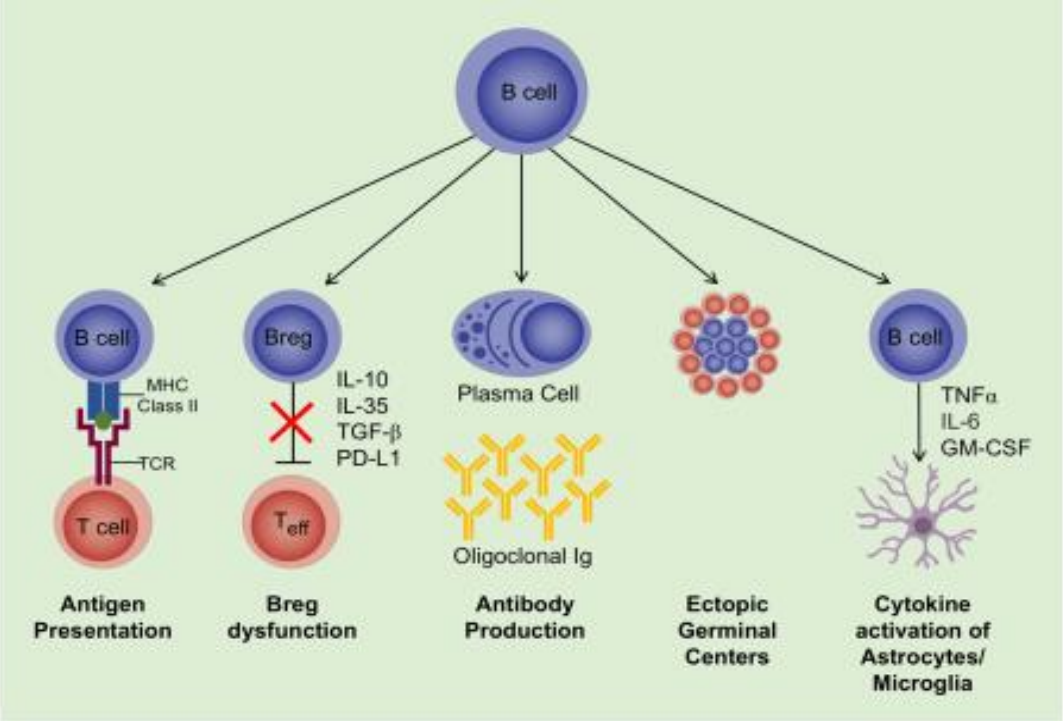


Figure 35 : Le rôle des lymphocytes B dans la physiopathologie de la SEP.

De plus, au niveau des centres germinaux des organes lymphoïdes secondaires, les lymphocytes T interagissent avec les lymphocytes B. En effet, les lymphocytes B présentent des antigènes via les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II, favorisant l'activation des lymphocytes T CD4+ et la différenciation des lymphocytes B en cellules productrices d'anticorps.

Tel que les lymphocytes T, les lymphocytes B traversent la barrière hémato-encéphalique et s'accumulent dans les infiltrats méningés et périvasculaires, où dans les formes progressives de la SEP elles forment des structures lymphoïdes tertiaires semblables à des centres germinatifs ; Ces structures servent de sites de présentation de l'antigène, d'activation des lymphocytes, et permettent une expansion intrathécale. (14)

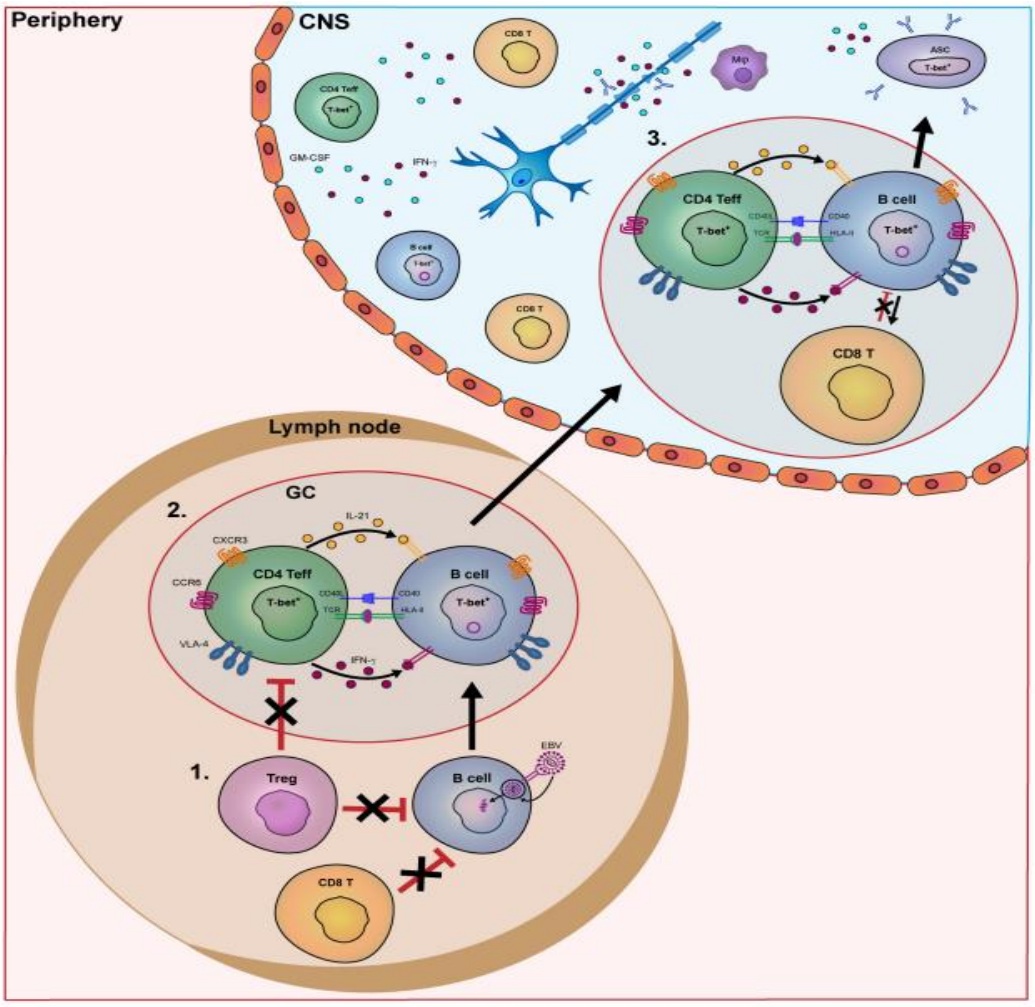


Figure 36 : Cascade pathogénique des lymphocytes T et B lors de la SEP.

Ce schéma illustre l'activation des cellules immunitaires dans les ganglions lymphatiques et leur migration vers le SNC.

1. **Étape 1 (Ganglion lymphatique)** : Les cellules T régulatrices inhibent les cellules B, tandis que les cellules T CD8 restent inactives.
2. **Étape 2 (Centre germinatif)** : Les cellules T effectrices CD4, exprimant T-bet, activent les cellules B via des interactions CD40/CD40L, avec production d'IL-21 et d'IFN-γ.
3. **Étape 3 (SNC)** : Les cellules T CD4 et B activées migrent vers le SNC, où elles produisent des cytokines (GM-CSF, IFN-γ) et des anticorps, participant à la réponse inflammatoire.

5. Le rôle des cytokines dans l'activation des lymphocytes T et B :

Les cytokines sont des molécules de signalisation cruciales qui régulent l'interaction entre les cellules du système immunitaire. Elles jouent un rôle déterminant dans l'activation et la modulation des réponses immunitaires. Dans le contexte de la sclérose en plaques, les cytokines permettent les interactions entre les lymphocytes T et B, leur activation, leur différenciation et leur capacité à infiltrer le système nerveux central.

La différenciation des lymphocytes Th1 est régulée par l'IFN-γ. Une fois les cellules Th1 activées, elles produisent davantage d'IFN-γ, stimulant ainsi la différenciation et la prolifération des cellules T CD8. L'IL-12, soutient la prolifération des cellules CD8 et des cellules Th1. Activés par l'IL-18 et l'IL-33, les lymphocytes Th2 quant à eux sécrètent de l'IL-4 et de l'IL-10, qui soutiennent la prolifération et la différenciation des cellules B. Les cellules B sensibilisées aux antigènes de la myéline se différencient en cellules plasmatiques produisant des anticorps ciblant les gaines de myéline.

La prolifération et la différenciation des lymphocytes Th17 sont soutenues par l'IL-6, l'IL-21, l'IL-23 et le TGF-β. Ces lymphocytes Th17 activés ciblent les gaines de myéline des axones et contribuent à l'inflammation locale. (12)

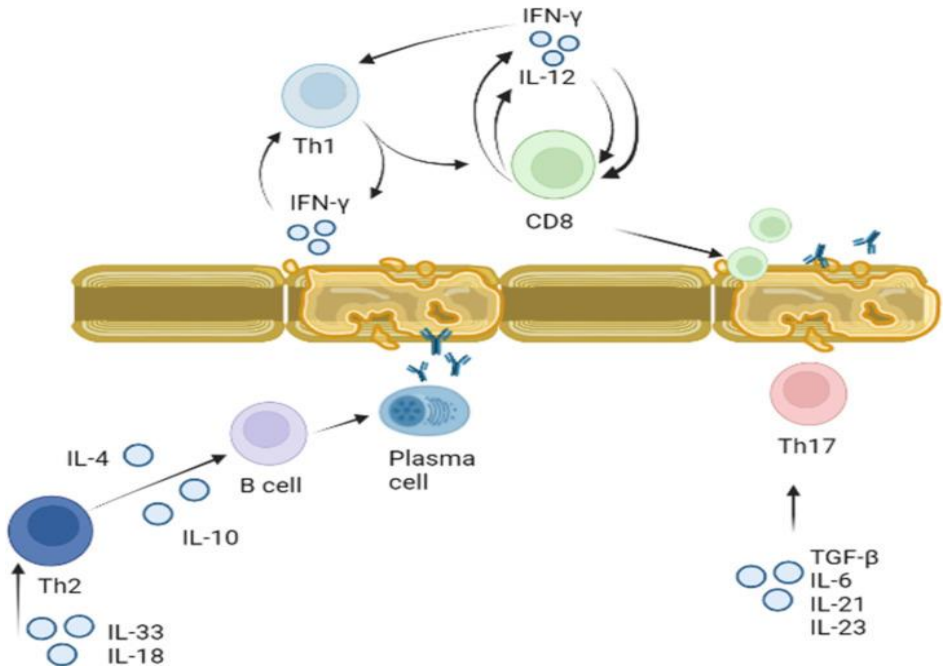


Figure 37: Les cytokines impliquées dans la physiopathologies de la SEP .

Les interactions entre différents types de cellules immunitaires et leurs cytokines :

- Les cellules **Th1** produisent de l'**IFN-γ** et stimulent les cellules **CD8** (T cytotoxiques) pour éliminer les cellules infectées. Elles sont aussi activées par l'**IL-12**.
- Les cellules **Th2** produisent de l'**IL-4** et de l'**IL-10**, ce qui stimule les **cellules B** à se différencier en **plasmocytes**, qui produisent des anticorps.
- Les cellules **Th17**, sous l'effet de cytokines comme le **TGF-β**, l'**IL-6**, l'**IL-21** et l'**IL-23**, sont impliquées dans l'inflammation.

6. Le rôle des facteurs génétiques et environnementaux dans la SEP :

Ces interactions sont influencées par divers facteurs génétiques et environnementaux, notamment des infections chroniques, comme le virus d'Epstein-Barr (EBV). Plusieurs études ont démontré que les sujets atteints de mononucléose infectieuse ou ayant des titres élevés d'anticorps contre l'antigène nucléaire 1 d'EBV présentent un risque accru de développer la SEP.

Le mécanisme par lequel l'EBV contribue à la SEP n'est pas encore clairement établi. Mais selon plusieurs recherches il pourrait inclure le mimétisme moléculaire, où les antigènes

viraux imitent ceux du système nerveux central, déclenchant ainsi une réponse auto-immune. De plus, L'infection par EBV et les facteurs de risque génétiques favorisent l'interaction entre les cellules B et T en altérant la fonction des lymphocytes T régulateurs (Tregs), et favorisent aussi l'échappement des cellules B autoréactives et d'autres éléments de la régulation immunitaire, aggravant la pathogénie de la SEP.(13)

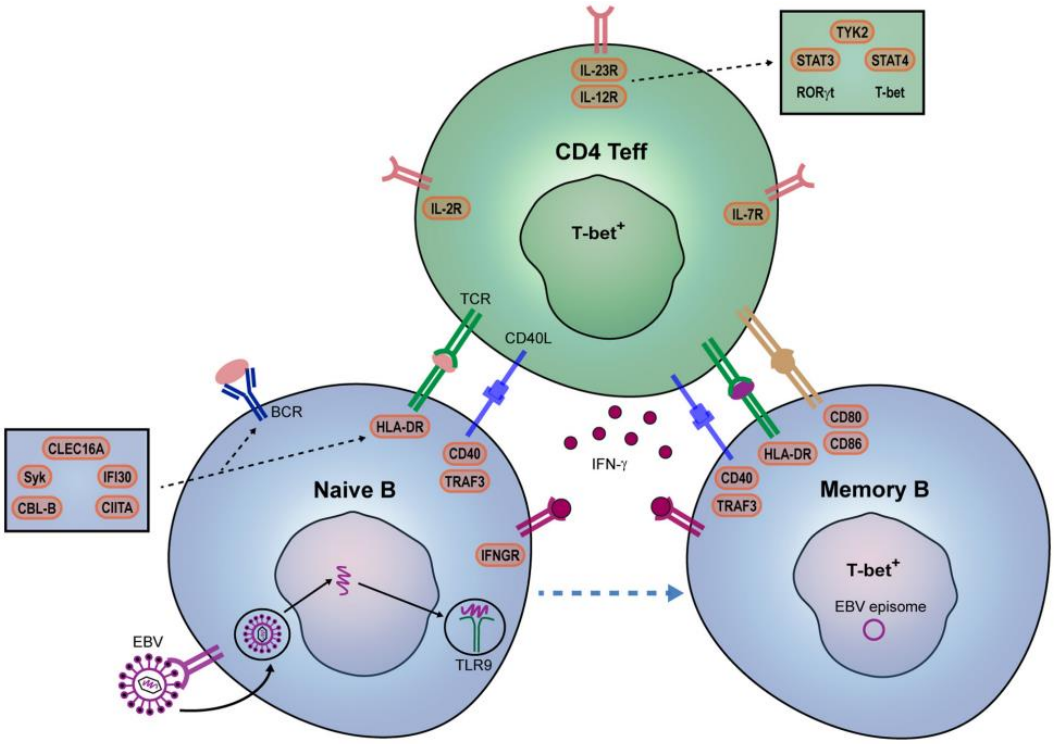


Figure 38 : Le rôle d'EBV et des facteurs génétiques dans le développement des lymphocytes B et T dans la sclérose en plaques.

Le virus EBV, représenté en bas à gauche, infecte les cellules B, formant un épisome dans les cellules B mémoires, ce qui peut influencer la réponse immunitaire en modulant l'expression de facteurs comme T-bet, un facteur de transcription clé qui régule la différenciation des cellules T.

B. Mécanisme d'action des différents traitements de fond et du Natalizumab au cours de la SEP

1. Mécanisme d'action des différents traitements de la SEP :

La compréhension des mécanismes inflammatoires de la SEP, a conduit au développement de plusieurs thérapeutiques qui visent à réduire l'inflammation et à prévenir la démyélinisation. Au début, les thérapies de base consistaient en des stéroïdes pour traiter les poussées aiguës et des immunosuppresseurs dans le but de freiner la progression ; bien que ces traitements aient eu des effets bénéfiques sur la réduction de la durée et de la gravité des poussées chez certains patients, leur impact global sur la progression de la maladie était considéré comme négligeable.

Il existe actuellement un vaste arsenal thérapeutique, tant oral que par perfusion. Le choix du traitement approprié nécessite une évaluation minutieuse du profil de la SEP, des effets secondaires par rapport à l'efficacité, ainsi qu'une escalade du traitement selon les besoins cliniques voire une induction du traitement selon l'indication.

Les traitements actuels incluent des immunomodulateurs, comme les interférons bêta, des immunosuppresseurs, comme le Fingolimod, et des anticorps monoclonaux, comme le natalizumab et l'Ocrelizumab. Ces traitements ciblent divers voies de la réponse immunitaire pour atténuer l'inflammation et ralentir la progression de la maladie.(6)

Ces traitements sont divisés en première, deuxième et troisième ligne en fonction de plusieurs critères. Les traitements de première ligne sont choisis pour leur sécurité et leur tolérance, minimisant les risques d'effets secondaires graves. Lorsque ces traitements ne sont pas suffisants, les traitements de deuxième ligne sont introduits pour offrir une efficacité accrue, malgré des risques potentiels plus élevés. Enfin, les traitements de troisième ligne sont réservés aux cas les plus graves et réfractaires, où les avantages potentiels l'emportent sur les risques importants d'effets secondaires. Cette classification permet de structurer la gestion thérapeutique de la SEP et facilite ainsi la prise de décision clinique.

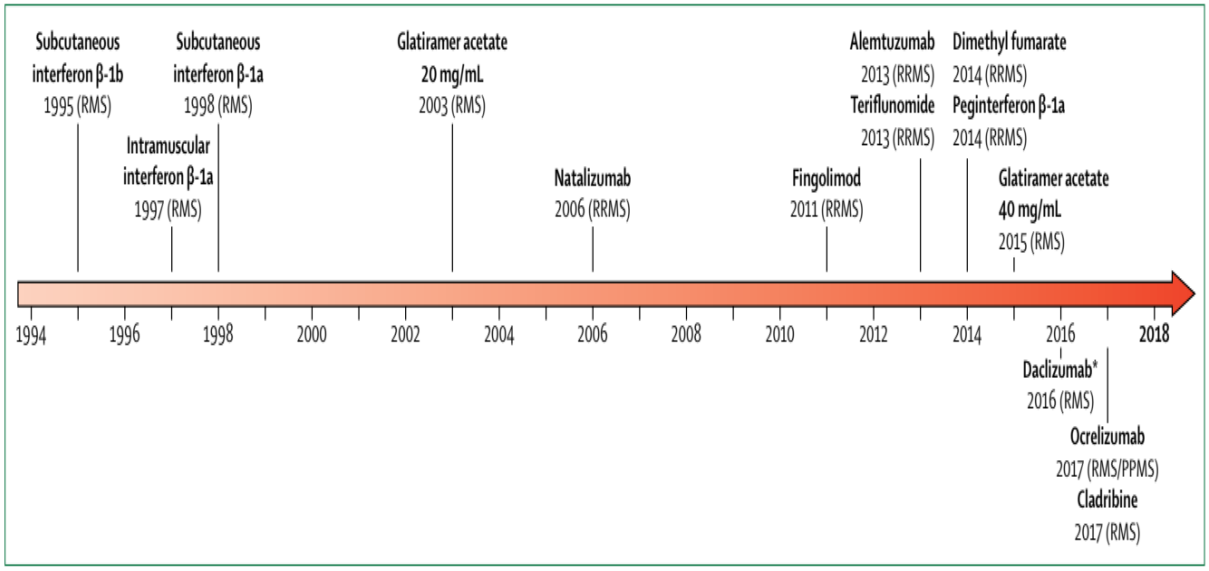


Figure 39 : Les différents traitements de la sclérose en plaques et leurs années de découverte ou d'autorisation.

- RMS : Relapsing Multiple Sclerosis : sclérose en plaques récurrente.
- RRMS : Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis : sclérose en plaques récurrente-rémittente.
- PPMS : Primary Progressive Multiple Sclerosis : sclérose en plaques progressive primaire.

*Le Daclizumab a été retiré de l'usage dans le traitement de la sclérose en plaques en mars 2018, en raison de rapports d'effets indésirables, y compris l'encéphalite inflammatoire et la méningo-encéphalite.

1.1 Traitements de première ligne :

Les traitements de première ligne dans la sclérose en plaques sont généralement les premières options thérapeutiques utilisées, en raison de leur profil de sécurité favorable et de tolérance. Ils incluent les interférons bêta (INF-β), l'acétate de glatiramère (GA), le Tériflunomide et le diméthylfumarate (DMF).

Les interférons bêta (IFN-β) agissent en modulant la réponse immunitaire, notamment en réduisant l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité, en inhibant les cytokines pro-inflammatoires et la prolifération des cellules T. Ils sont administrés par injection (sous-cutanée ou intramusculaire), avec des fréquences d'administration variant selon le type d'IFN-β.

L'acétate de glatiramère, administré par injection sous-cutanée soit quotidiennement, soit trois fois par semaine, régule l'équilibre entre cytokines pro-inflammatoires et régulatrices.

Le Tériflunomide, un inhibiteur de la dihydroorotate déshydrogénase, bloque la prolifération des lymphocytes activés. Il est pris par voie orale une fois par jour, avec un profil de sécurité acceptable.

Le diméthylfumarate, également administré par voie orale, exerce des effets anti-inflammatoires et cytoprotecteurs via l'activation de la voie Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2). Il a démontré une réduction significative des rechutes et de la progression de la SEP.(6,16)

1.2 Traitements de deuxième ligne :

Les traitements de deuxième ligne sont utilisés lorsque les traitements de première ligne ne parviennent pas à contrôler efficacement la maladie ou sont mal tolérés par les patients. Ces médicaments, tels que Fingolimod, natalizumab et les anticorps monoclonaux anti-CD20 (Ocrelizumab, ofatumumab), sont souvent plus puissants mais présentent également des risques accrus d'effets secondaires graves.

Le Fingolimod est un inhibiteur du récepteur sphingosine-1-phosphate, empêchant les lymphocytes de quitter les organes lymphoïdes secondaires et bloquant ainsi leur infiltration dans le SNC. Bien toléré, il nécessite toutefois une surveillance initiale en raison des effets cardiovasculaires potentiels.

Les anticorps monoclonaux anti-CD20, tels que Ocrelizumab et Ofatumumab, ciblent les lymphocytes B. L'Ocrelizumab est administré par perfusion toutes les 24 semaines et entraîne la déplétion des lymphocytes B, réduisant ainsi la présentation d'antigènes aux cellules T et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. L'Ofatumumab, administré par injection sous-cutanée mensuelle, possède un mécanisme similaire à l'Ocrelizumab et offre une efficacité comparable pour la SEP récurrente-rémittente.

Quant au natalizumab, son mécanisme d'action sera détaillé ultérieurement.

Ces traitements se distinguent par leur efficacité, mais leur utilisation nécessite une évaluation attentive des risques et des bénéfices pour chaque patient.(6,16)

1.3 Traitements de troisième ligne :

Les traitements de troisième ligne incluent des médicaments comme la Mitoxantrone, utilisée dans les formes très actives et agressives de SEP. Bien que ce médicament soit efficace, son utilisation est limitée en raison des risques d'effets secondaires graves et irréversibles, tels que l'insuffisance cardiaque et la leucémie aiguë.

Par conséquent, la dose cumulative à vie est strictement contrôlée. Ces traitements sont réservés aux patients qui ne répondent pas aux thérapies de première et deuxième ligne, et qui présentent une maladie sévère nécessitant des interventions plus agressives.(16)

Tableau 5 : Résumé des traitements immunomodulateur ,effets indésirables, surveillance recommandée :(16-18)

Médicament	Mécanisme d'action	Indication	Mode et fréquence d'administration	Effets indésirables	Surveillance
Bêta-interférons	Réduction de l'inflammation par modulation des cytokines	SEP RR (1ère ligne)	Selon le type d''IFN beta, injection SC ou IM	Symptômes pseudo-grippaux, dépression, toxicité hépatique, hypothyroïdie	Surveiller les tests de la fonction hépatique, test thyroïdien, hémogramme
Acétate de glatiramère	Modulation immunitaire par blocage de la réponse auto-immune	SEP RR (1ère ligne)	Injection SC, 1 fois par jour ou 3 fois par semaine	Réactions au site d'injection, réactions systémiques immédiates	Hémogramme (leucocytes)
Fingolimod	Inhibiteur de la sphingosine-1phosphate	SEP RR (2éme ligne)	Par voie orale chaque jour	Cancers cutanés, bradycardie de première dose, œdème maculaire, dyspnée, augmentation des enzymes hépatiques	Surveiller la fréquence cardiaque, les signes d'infection, les tests de la fonction hépatique, la pression artérielle, hémogramme, examen des yeux
Tériflunomide	Inhibiteur de la dihydroorotate dehydrogenase	SEP RR (1ère ligne)	Par voie orale chaque jour	Insuffisance rénale aiguë, alopécie, infections, hyperkaliémie, neuropathie périphérique, symptômes gastro-intestinaux, augmentation des enzymes hépatiques	Surveiller l'hémogramme, la pression artérielle, les tests de la fonction hépatique, la créatinine sérique, l'azote uréique sanguin
Fumarate de diméthyle	Inhibiteur de la voie de type 2 du facteur nucléaire (dérivé de l'érythroide 2)	SEP RR (1ère ligne)	Par voie orale 2 fois par jour	Symptômes gastro-intestinaux, bouffées de chaleur, lymphopénie	Surveiller l'hémogramme, les signes d'infection
Mitoxantrone	Intercalateur d'ADN	SEP RR, SEP SP (3éme ligne)	Perfusion IV tous les mois ou 3 mois	Alopécie, toxicité cardiaque, infections, leucémie secondaire, infections, suppression de la moelle osseuse	Surveiller l'hémogramme, les tests de la fonction hépatique, la fonction cardiaque
Natalizumab	Inhibiteur de l'intégrine α4β1	SEP RR (2éme ligne)	Perfusion en IV toute les 4 semaines ou 6 semaines	Infections urinaires, infections des voies respiratoires basses, douleurs articulaires, LEMP	Surveiller les tests de la fonction hépatique, surveiller la LMEP

SEP RR : sclérose en plaque récurrente-rémittente, SEP SP : sclérose en plaques secondairement progressive, IM : intramusculaire, SC : sous-cutané, LEMP : leucoencéphalopathie multifocale progressive.

Tous ces traitements ont pour objectif principal de réduire le taux de rechutes, réduire l'accumulation de lésions à l'IRM et d'améliorer ou stabiliser ou retarder le handicap. Bien que des progrès significatifs aient été réalisés dans le contrôle de la SEP, le traitement efficace des formes agressives reste un besoin non satisfait. En résumé, les options thérapeutiques pour la SEP incluent une gamme de thérapies immunomodulatrices et immunosuppressives visant à contrôler l'inflammation et à réduire les rechutes et la progression de la maladie.(16,19)

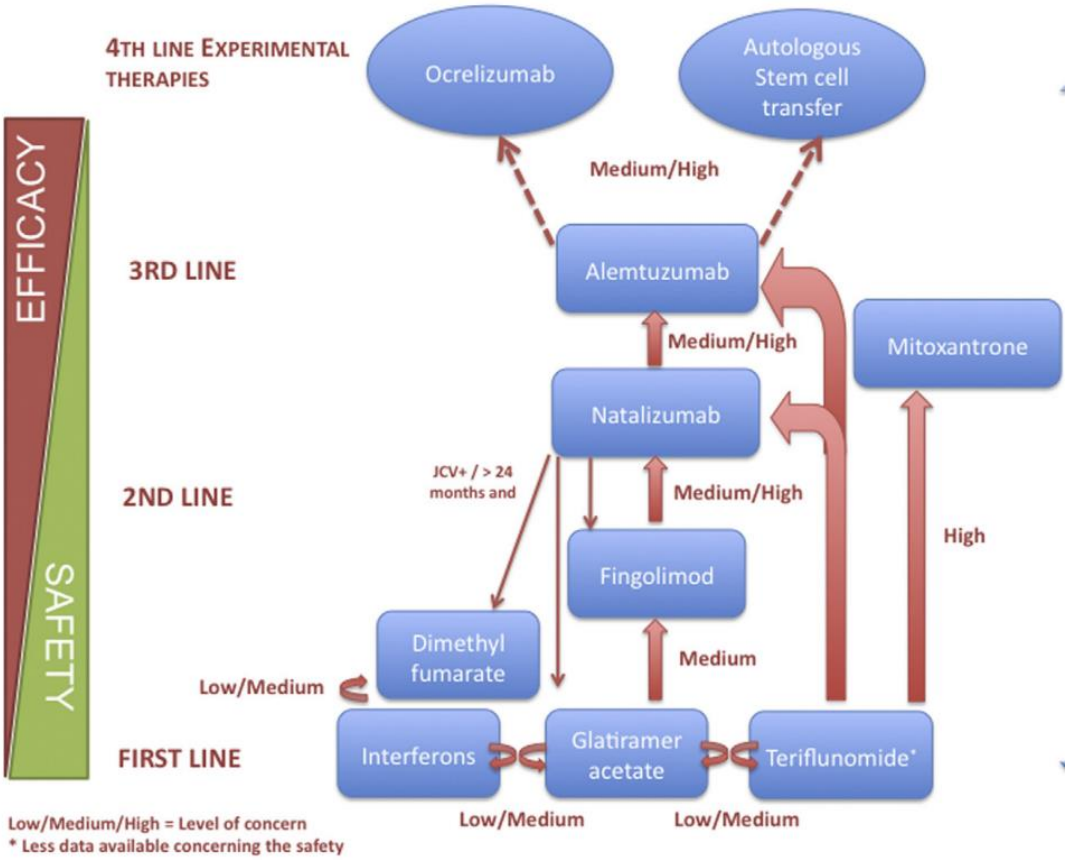


Figure 40 : Les lignes de traitements de la sclérose en plaques.
(Certaines thérapies expérimentales peuvent parfois être proposées à certains patients sélectionnés présentant une maladie hautement active et réfractaire).

1.4 Thérapies cellulaire et transplantation :

La thérapie cellulaire consiste à remplacer les cellules endommagées du système nerveux central. C'est une approche de remplacement cellulaire qui vise à surmonter la perte de cellules neuronales, l'échec de la remyélinisation, et à augmenter la capacité de réparation de la myéline endogène. Cette thérapie utilise différentes sources de cellules, y compris les cellules souches mésenchymateuses, les précurseurs neuraux, les cellules souches neurales ainsi que les cellules souches pluripotentes induites. Les études précliniques ont montré que ces cellules greffées peuvent réparer les lésions du système nerveux central et restaurer les fonctions neurologiques.

Plusieurs études ont montré que ces cellules peuvent aider à réparer les lésions de la SEP, et à améliorer les fonctions neurologiques. De plus, la thérapie avec des cellules souches hématopoïétiques pourrait aussi aider à moduler le système immunitaire. Les principaux défis incluent la gestion des réponses immunitaires aux nouvelles cellules, leur intégration dans les circuits nerveux existants, et le risque de développement de tumeurs.(20)

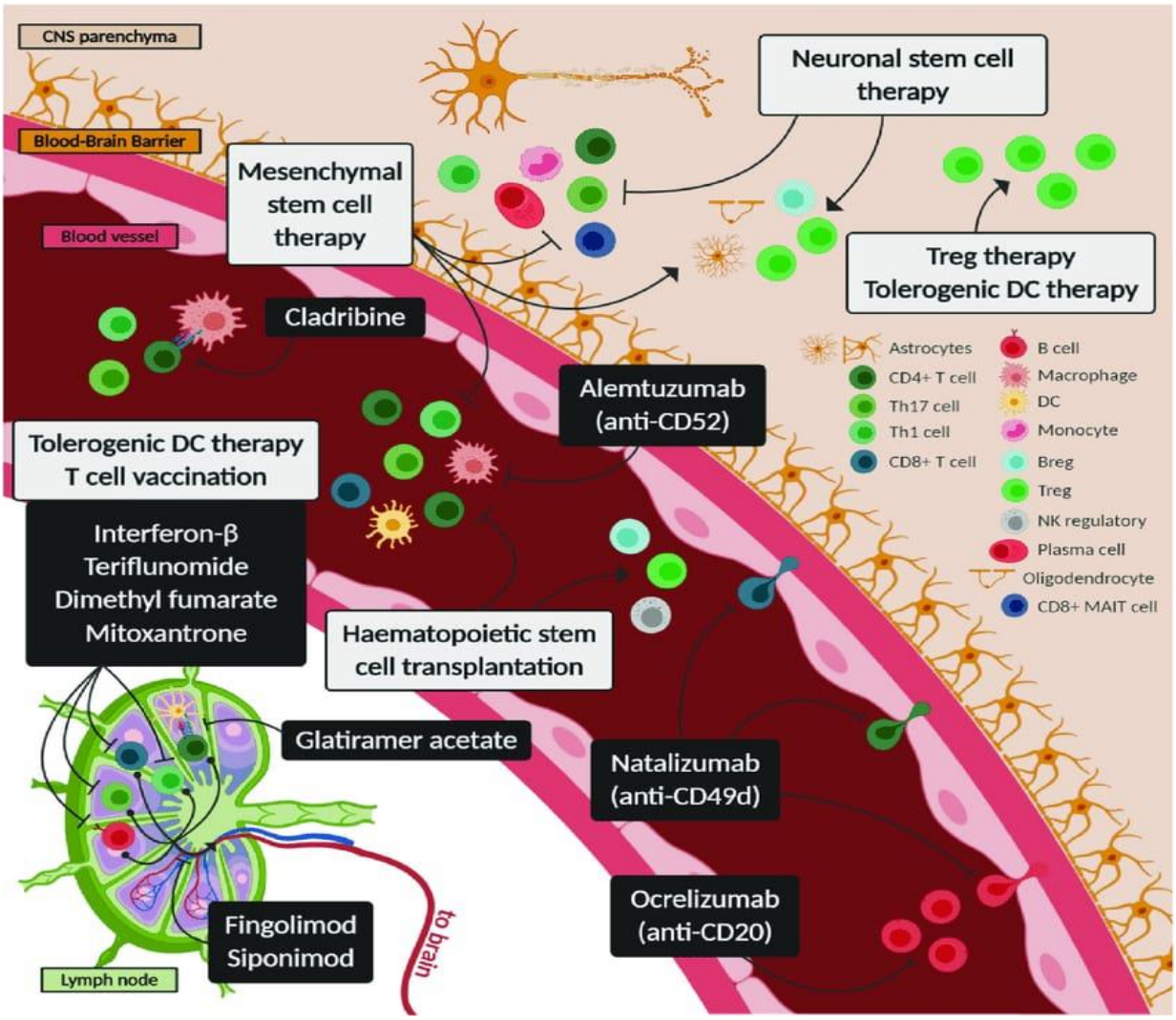


Figure 41 : Mécanismes d'action et cibles immunitaires des thérapies cellulaires et biologiques ciblant la sclérose en plaques.

- **Thérapies immunomodulatrices** : Ocrelizumab, Natalizumab, Alemtuzumab, Cladribine, Interférons, Fingolimod.
- **Thérapies à base de cellules souches** : mésenchymateuses, neuronales, hématopoïétiques.

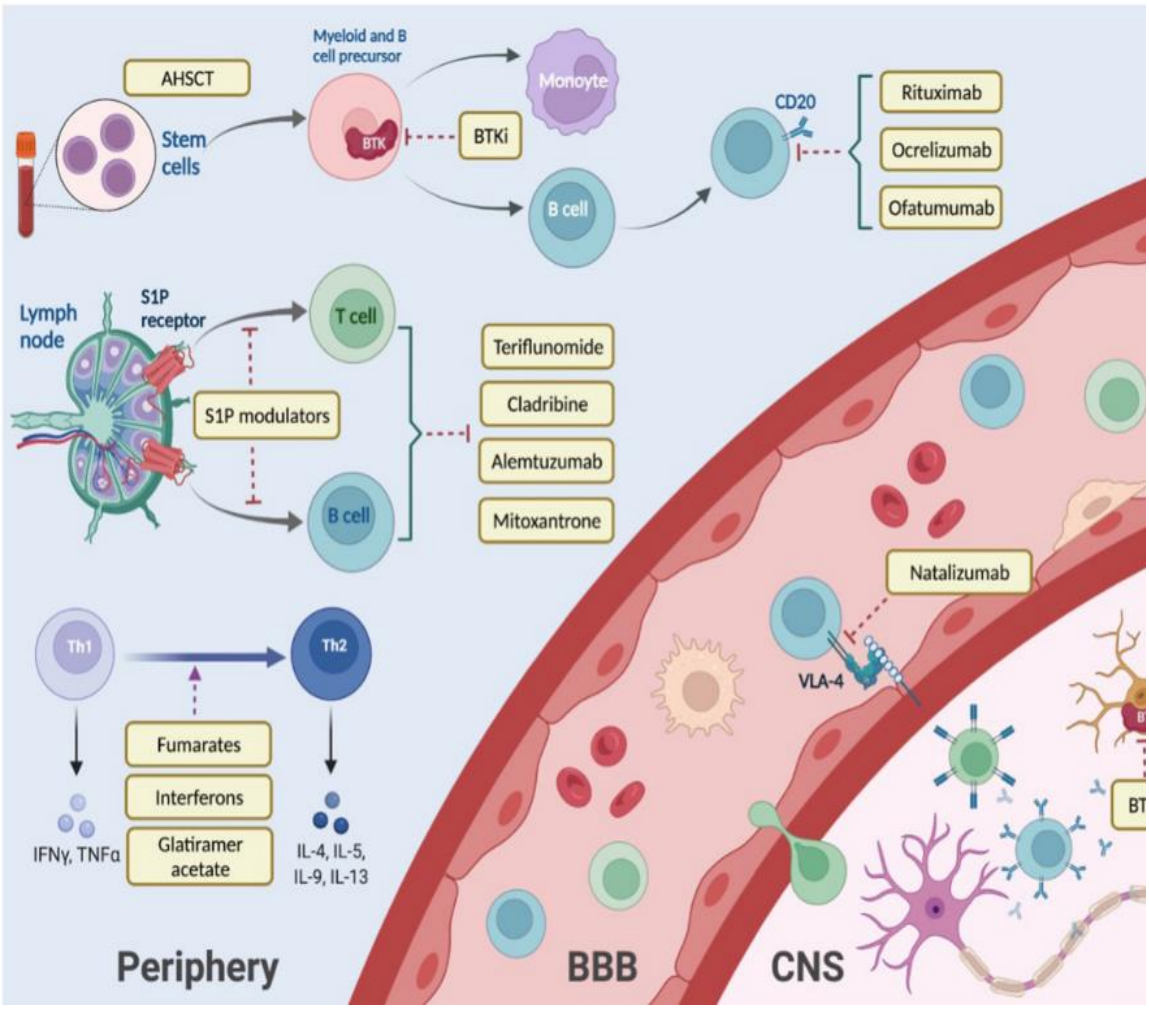


Figure 42 : Mécanisme d'action des traitements de la sclérose en plaques

Le schéma illustre les principales approches thérapeutiques pour moduler la réponse immunitaire dans les maladies auto-immunes, notamment via :

1. Transplantation de cellules souches (AHSCT).
2. Inhibiteurs de BTK ciblant les cellules B et microglies.
3. Modulateurs du récepteur S1P bloquant la migration des lymphocytes.
4. Anticorps anti-CD20 éliminant les cellules B.
5. Le natalizumab qui inhibe la migration à travers la barrière hémato-encéphalique
6. Modulation des cellules Th1/Th2 par des traitements immunomodulateurs (Fumarates, Interférons).

1.5 Les Stratégie thérapeutiques :

Deux principales stratégies thérapeutiques sont utilisées pour gérer la SEP : l'escalade thérapeutique et l'induction thérapeutique.

L'escalade thérapeutique dans la sclérose en plaques consiste en une adaptation progressive des traitements en fonction de la réponse du patient et la gravité de la maladie, en débutant par des options à faible risque avec un profil de sécurité favorable, et en passant à des thérapies plus agressives en cas d'échec. Cette approche est privilégiée chez les patients présentant une SEP précoce avec une activité modérée. Elle vise à minimiser les risques tout en optimisant l'efficacité, en tenant compte de la balance bénéfice-risque.

À l'inverse, l'induction thérapeutique est réservée aux formes très actives de SEP. Elle implique l'utilisation initiale de traitements immunosuppresseurs ou immunoablatifs puissants à effets secondaires graves, pour contrôler rapidement la maladie. Après une phase intensive, une thérapie de maintenance moins agressive est mise en place pour maintenir les bénéfices. Cette approche, bien que risquée, est justifiée par le besoin de réduire rapidement l'activité de la maladie et de limiter la progression, particulièrement dans les cas de SEP agressive. (21,22)

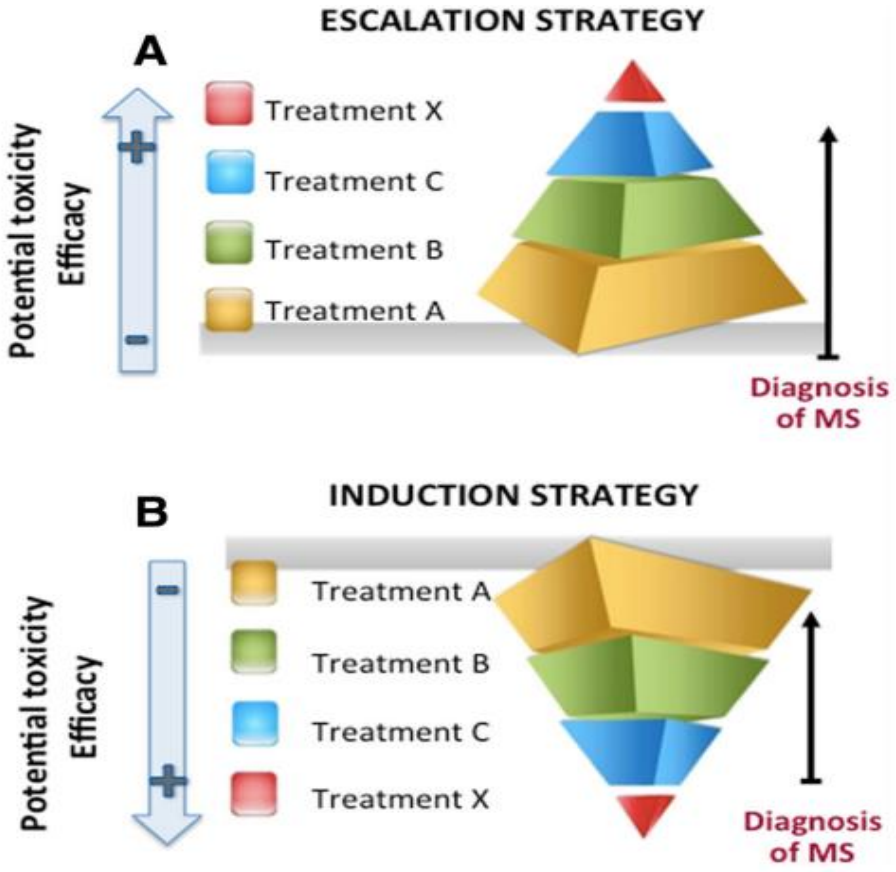


Figure 43: Les stratégies d'escalade et d'induction thérapeutique dans le traitement de la SEP.

A. ESCALADE

B. INDUCTION

2. Mécanisme d'action du Natalizumab :

2.1 Histoire de découverte et développement

La compréhension de l'importance des molécules d'adhésion cellulaire dans la migration des leucocytes à travers la barrière hémato-encéphalique a permis de développer des anticorps qui luttent contre cette migration. Parmi ces molécules d'adhésion, l'intégrine α4 est une sous-unité clé des molécules d'adhésion des leucocytes, notamment les complexes α4β1 et α4β7. Ces complexes sont essentiels dans le processus d'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales ; ce processus est crucial pour leur migration à travers les parois vasculaires vers les tissus enflammés.

L'utilisation d'anticorps contre les intégrines α4 a été développée pour la première fois en 1992, lorsque Yednock et al ont montré l'inhibition de la transmigration des lymphocytes via la barrière hémato-encéphalique, grâce à des anticorps anti-intégrine α4β1 chez des souris atteintes d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale, qui est une condition inflammatoire similaire à la sclérose en plaques. (10,23)

En bloquant cette intégrine, Yednock et son équipe ont découvert qu'ils pouvaient prévenir la migration des leucocytes vers le système nerveux central, ce qui a pour effet de limiter les dommages inflammatoires caractéristiques de la SEP; Ce mécanisme est la base du fonctionnement du natalizumab.(24)

2.2 Chimie :

Pour contrer ces mécanismes inflammatoires, plusieurs traitements ont été développés, dont le Natalizumab commercialisé sous le nom de Tysabri. C'est une solution injectable utilisée pour le traitement de la sclérose en plaques et d'autre maladie auto-immune contenant comme ingrédient actif le natalizumab, qui est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G4 (IgG4), conçu pour cibler spécifiquement l'intégrine α4 à la surface des lymphocytes. Produit par des cellules de mammifères modifiées en culture, cet anticorps est purifié pour un usage thérapeutique. Sa structure en forme de Y lui permet de

se lier à l'intégrine α4 via sa région Fab, empêchant l'interaction avec VCAM-1, une molécule d'adhésion cellulaire essentielle à la migration des lymphocytes à travers la barrière hémato-encéphalique. Ce médicament contient des ingrédients inactifs qui assurent la stabilité, la conservation et la bonne administration du médicament sans altérer son efficacité thérapeutique comme le phosphate monosodique monohydraté, Phosphate disodique dihydraté, Polysorbate 80 et le chlorure de sodium.

Le Tysabri est administré par perfusion intraveineuse à une dose de 300 mg toutes les 4 semaines. C'est un concentré pour solution à diluer avec 100ml de chlorure de sodium (NaCl 0,9 %). Après dilution, il est administré sur une durée d'environ 1 heure avec un débit approximatif de 2 ml par minute sous la supervision d'un professionnel de santé. Les patients doivent être surveillés durant et après la perfusion pour d'éventuelle réactions d'hypersensibilité. (24)

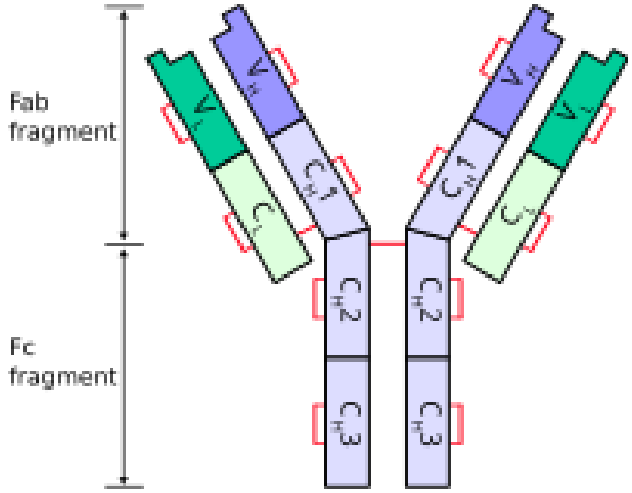


Figure 44 : La structure du natalizumab.

L'image représente la structure en forme de Y du natalizumab, un anticorps monoclonal. Les domaines variables (V) aux extrémités reconnaissent l'antigène (l'intégrine α4), tandis que les domaines constants (C) confèrent stabilité et fonction biologique. La région charnière offre flexibilité à l'anticorps pour optimiser la liaison, et la région Fc à la base interagit avec d'autres cellules immunitaires pour moduler la réponse immunitaire. (25)

2.3 Affaire réglementaire :

Le natalizumab a été introduit sur le marché en 2005 par Biogen Idec, Inc. et Elan Corp.

Il s'agit d'un traitement destiné principalement aux patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente, présentant une forte activité de la maladie ou n'ayant pas répondu aux thérapies de première ligne. Initialement approuvé par la FDA en novembre 2004 pour traiter la SEP, il a été rapidement retiré du marché en février 2005 après que plusieurs patients ont développé une leucoencéphalopathie multifocale progressive, une infection cérébrale potentiellement mortelle.

En juillet 2006, après de nouvelles évaluations de sécurité, le natalizumab a été réintroduit sous un programme de surveillance rigoureux et de gestion de risque appelé TOUCH. Ce programme, qui est conçu pour minimiser les risques de LEMP chez les patients recevant le traitement, exige des tests d'anticorps anti-JCV et une surveillance continue et stricte des patients.

Au fil des ans, la perception du natalizumab a évolué. Bien qu'il ait été associé à des risques de LEMP, son efficacité a également été largement reconnue, ce qui a conduit à son utilisation croissante chez les patients ayant des formes plus agressives de SEP. (26)

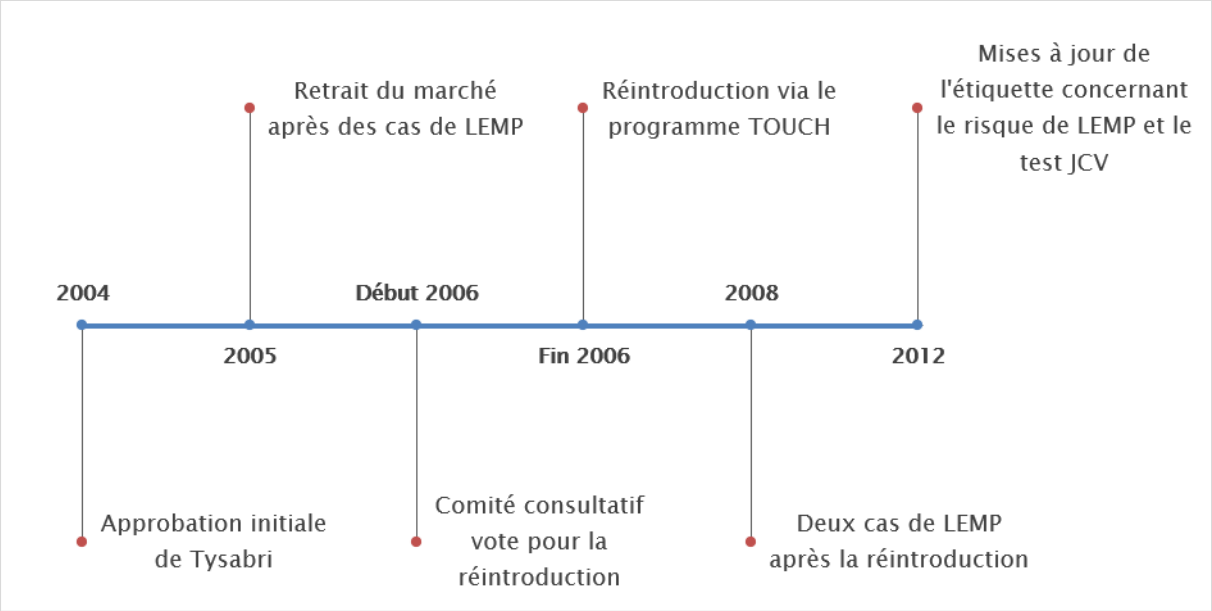


Figure 45 : La chronologie des principaux évènements liées au Tysabri (2004-2012).

2.4 Mécanisme d'action :

Le natalizumab est le premier anticorps monoclonal humanisé recombinant utilisé pour le traitement de la SEP. Il a été conçu pour cibler l'intégrine α4, qui est une protéine fortement exprimée à la surface des lymphocytes T activés et des leucocytes mononucléés, pour prévenir la migration transendothéliale.

a) Rôle des molécules d'adhésion cellulaire (CAM) dans la migration des lymphocytes :

Dans les états inflammatoires comme la SEP, les cellules endothéliales qui tapissent les veinules postcapillaires sont activées par les cytokines entrainant une expression accrue de nombreuses molécules d'adhésion cellulaire (CAM) sur l'endothélium vasculaire. Ces CAM permettent l'attachement, le roulement et l'adhérence des lymphocytes circulants dans l'endothélium, les préparant à la transmigration à travers la barrière hémato-encéphalique. Des exemples de ces CAM incluent la molécule d'adhésion des cellules vasculaires-1 (VCAM-1). La VCAM-1 agit comme un ligand pour les récepteurs d'intégrine α4 exprimés principalement sur les lymphocytes, les monocytes et les éosinophiles. Les intégrines α4 sont

capables de former des hétérodimères avec deux sous-unités β (β1 et β7) pour former des molécules fonctionnelles.(27)

b) L'interaction entre VCAM-1 et les intégrines α4 :

L'interaction entre la molécule d'adhésion des cellules vasculaires-1 (VCAM-1), exprimée à la surface des cellules endothéliales, et l'intégrine α4, présente sur les lymphocytes, est cruciale pour la migration des cellules immunitaires dans le SNC. Cette liaison permet une adhésion forte des lymphocytes à l'endothélium, la paroi interne des vaisseaux sanguins. Ce processus d'adhésion se déroule en plusieurs étapes : tout d'abord, les lymphocytes sont ralentis grâce à un phénomène de roulement sur la paroi endothéliale. Ensuite, la liaison VCAM-1/intégrine α4 renforce cette interaction, permettant une adhésion plus stable et solide des lymphocytes à l'endothélium.

Une fois que l'adhésion est établie, les lymphocytes sont capables de traverser la paroi vasculaire via un processus appelé diapédèse. Cette migration transendothéliale est un événement clé dans les maladies inflammatoires comme la SEP, car elle permet aux lymphocytes de pénétrer dans le parenchyme du SNC, où ils peuvent participer aux processus pathologiques, comme la démyélinisation.(28)

En plus de faciliter l'adhésion, l'interaction entre VCAM-1 et l'intégrine α4 modifie le phénotype des lymphocytes, augmentant leur état d'activation. Cette modification phénotypique inclut des changements dans l'expression des récepteurs de surface et des molécules de signalisation intracellulaires, qui favorisent leur capacité à répondre aux signaux inflammatoires. L'activation des lymphocytes est un élément crucial, une fois que ces lymphocytes sont activés et ont adhéré à l'endothélium, une cascade locale de cytokines et de chimiokines est déclenchée. Cette cascade agit comme un amplificateur du recrutement des lymphocytes, favorisant leur accumulation dans le SNC. (27)

c) Action du natalizumab sur les intégrines α4β1 et α4β7 :

Le natalizumab exerce son effet thérapeutique en se liant spécifiquement aux intégrines α4β1 et α4β7, exprimées à la surface des leucocytes, à l'exception des neutrophiles. Ces intégrines jouent un rôle clé dans l'adhésion cellulaire et la migration des leucocytes vers les tissus inflammés.

Dans le contexte de la sclérose en plaques, Le natalizumab se lie à la chaîne α4β1 des intégrines, inhibant ainsi l'interaction avec les molécules d'adhésion vasculaire (VCAM-1) exprimées par les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins. En bloquant cette interaction, le natalizumab empêche la migration transendothéliale des leucocytes, y compris des lymphocytes T activés, des cellules dendritiques immatures et des cellules Natural killer, vers le SNC. Dû à cette restriction, ces cellules deviennent incapables d'exercer leurs fonctions pro-inflammatoires les conduisant à l'apoptose. Cette inhibition de la diapédèse limite l'infiltration des cellules immunitaires dans le parenchyme du SNC, réduisant ainsi les processus inflammatoires et auto-immuns qui caractérisent la SEP. (24)

L'action du natalizumab consiste donc à bloquer l'interaction entre l'intégrine α4β1 et VCAM-1, réduisant ainsi l'inflammation et la formation de nouvelles lésions caractéristiques de la SEP. En d'autres termes, le natalizumab intervient à un stade crucial de la réponse inflammatoire, en empêchant les cellules immunitaires responsables de la démyélinisation de pénétrer dans le cerveau et la moelle épinière.

En plus de son action sur α4β1, le natalizumab bloque également l'intégrine α4β7. Cette intégrine est impliquée dans la migration des leucocytes vers les tissus intestinaux, par son interaction avec la molécule MAdCAM-1 (Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1) située sur les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins intestinaux. Ce mécanisme est particulièrement pertinent dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, comme la maladie de Crohn. En bloquant cette interaction, le natalizumab empêche les leucocytes de

rejoindre les tissus intestinaux enflammés, réduisant ainsi l'inflammation et les symptômes associés.(29)

En conséquence, le natalizumab diminue la fréquence des poussées et ralentit la progression du handicap chez les patients atteints de SEP. Ce mécanisme d'action contribue également à l'accumulation de leucocytes dans le sang périphérique, car ceux-ci ne peuvent plus pénétrer efficacement dans le SNC.

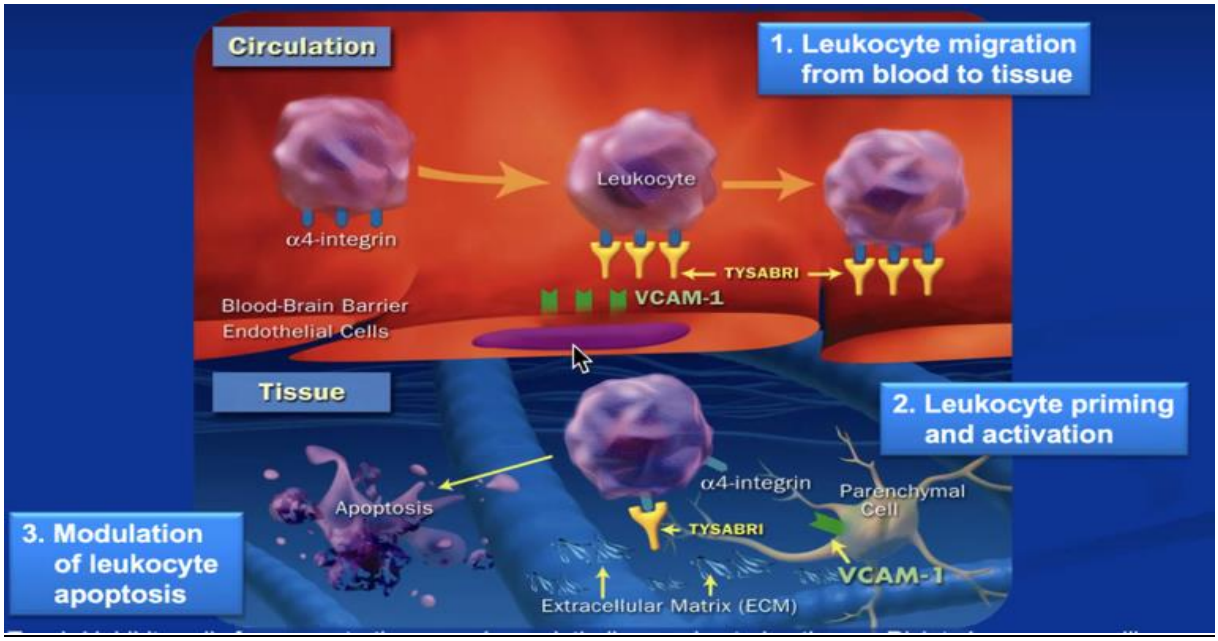


Figure 46 : Le mécanisme d'action du natalizumab .

Le natalizumab (TYSABRI) bloque l'interaction entre les leucocytes et les cellules endothéliales du cerveau en inhibant la liaison entre l'intégrine α4 des leucocytes et la molécule VCAM-1. Cela empêche les leucocytes de traverser la barrière hémato-encéphalique, Ces cellules ne peuvent plus exercer leurs fonctions pro-inflammatoires, ce qui les conduit à leur apoptose.

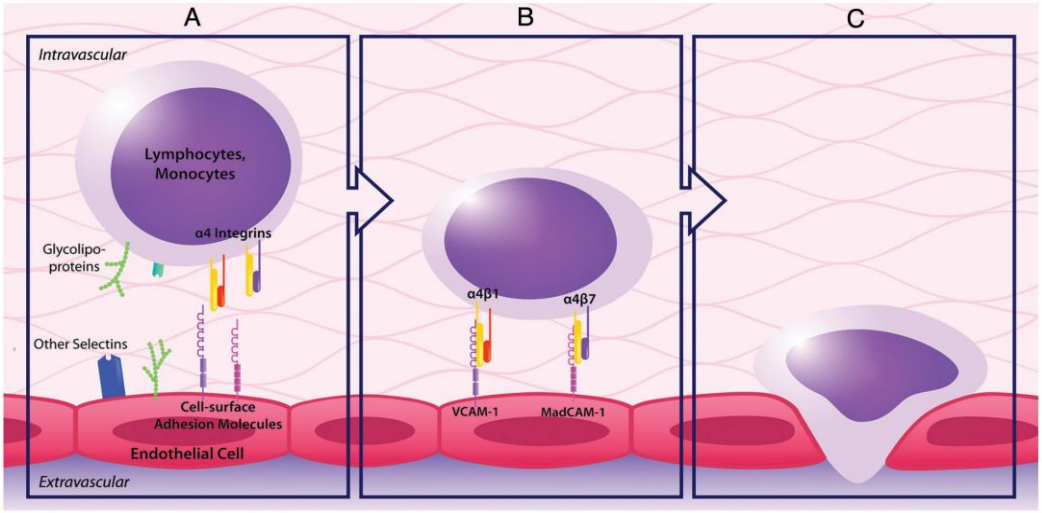


Figure 47 : Processus de migration des leucocytes à travers l'endothélium vasculaire .

A. Le roulement
B. L'adhésion
C. L'extravasation

Les molécules d'adhésion α4β1 et α4β7 présentes sur les leucocytes sont essentielles dans le processus d'adhésion aux cellules endothéliales.

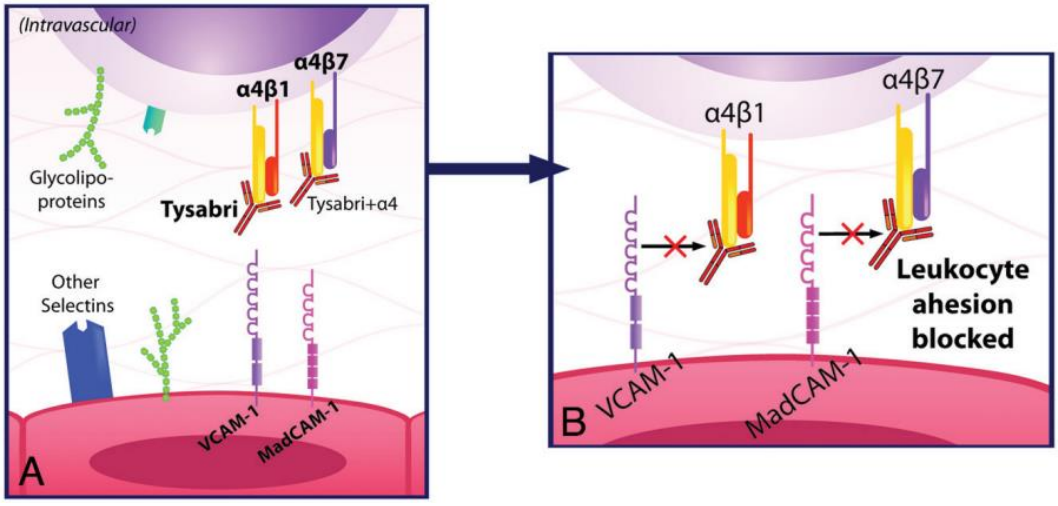


Figure 48 : Mécanisme d'action du Tysabri dans le blocage de l'adhésion des leucocytes.

A. Le Natalizumab bloque l'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales
B. Les leucocytes auto-réactifs ne peuvent plus entrer dans les organes cibles pour provoquer une inflammation.

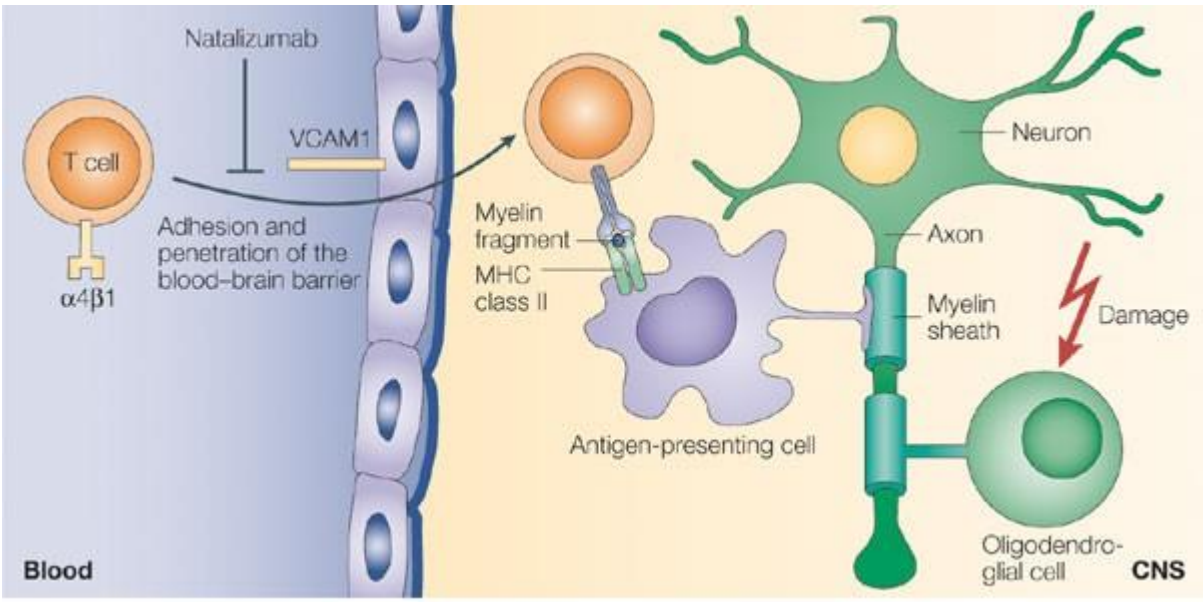


Figure 49 : Mécanisme d'action du natalizumab dans la sclérose en plaques.

Le schéma illustre le mécanisme d'action du natalizumab, il inhibe l'adhésion des cellules T à la molécule VCAM-1 présente sur l'endothélium des vaisseaux sanguins, bloquant ainsi la pénétration des cellules T dans le SNC. Une fois dans le SNC, les cellules T activées reconnaissent les fragments de myéline présentés par les cellules présentatrices d'antigènes (via les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II). Cela entraîne des lésions neuronales qui endommagent la gaine de myéline entourant les axones des neurones .Le natalizumab agit en interrompant ce processus inflammatoire, réduisant ainsi les dégâts sur la myéline et les neurones dans le contexte de la SEP. (29)

3. Pharmacodynamie :

Le mécanisme principal du natalizumab repose sur l'inhibition de la migration des lymphocytes dans le SNC. Cette action cible spécifiquement la barrière hémato-encéphalique, sans affecter significativement les niveaux de lymphocytes dans la circulation sanguine périphérique.

Des études ont montré une réduction notable du nombre de lymphocytes T et B dans le liquide céphalorachidien, tandis que les concentrations systémiques de ces cellules restent

pratiquement inchangées. Cela indique que le natalizumab bloque principalement la migration des cellules immunitaires au niveau du SNC, sans compromettre la réponse immunitaire globale de l'organisme.

Dans une revue scientifique rapportée par Stüve et al, a noté que le natalizumab induit une diminution significative du nombre de lymphocytes, notamment des cellules CD4+, CD8+, des lymphocytes B CD19+ et des plasmocytes CD138+, dans le LCR des patients. En parallèle de cette diminution, une réduction progressive du ratio CD4+/CD8+ dans le sang périphérique a été constatée en fonction du nombre d'infusions de natalizumab. Cela suggère que le natalizumab affecte de manière ciblée certains types de lymphocytes tel que les cellules CD4+. (30)

4. Pharmacocinétique :

Le Natalizumab est réservé à l'usage hospitalier et s'administre par perfusion mensuelle pendant 24 mois, à raison de 300 mg en perfusion intraveineuse sur une heure toutes les quatre semaines, ce qui signifie que sa biodisponibilité est de 100 %, vu que l'administration directe dans la circulation sanguine permet de contourner l'absorption gastro-intestinale et garantit que la totalité de la dose atteint la circulation systémique. Cette dose fixe de 300 mg a été sélectionnée pour but d'atteindre une saturation maximale de l'intégrine α4. (30)

Le natalizumab est caractérisé par une absorption rapide après administration intraveineuse. Son schéma de distribution suit un modèle biphasique : une phase de distribution initiale rapide suivie d'une phase terminale plus longue, ce qui explique que les niveaux sériques d'anticorps restent détectables pendant plusieurs semaines après l'administration.

Après 24 semaines de traitemeunt mensuel, la concentration sérique moyenne du médicament atteint son maximm d'environ 110 ± 52 µg/ml. Le natalizumab est largement distribué dans le compartiment vasculaire, avec un volume de distribution à l'état d'équilibre estimé à 5,96 L, ce qui est caractéristique des anticorps monoclonaux, qui se répartissent

principalement dans le compartiment vasculaire avec une diffusion limitée dans les tissus extravasculaires.

L'élimination du natalizumab est relativement lente, avec une clairance médiane de 6,1 ml/h et une demi-vie médiane d'environ 28,2 jours. Cette demi-vie peut varier de 11,6 à 46,2 jours en fonction des patients, en effet lors des études de phase II et III, il a été observé que le niveau sérique de l'anticorps était détectable pendant une période allant de 3 à 8 semaines après son administration.

Contrairement aux petites molécules, le natalizumab est principalement dégradé par des mécanismes protéolytiques standard dans les cellules du système réticulo-endothélial notamment les macrophages en petits peptides et acides aminés. Cela signifie que ces fragments peuvent soit être réutilisés pour la synthèse de nouvelles protéines, soit être éliminés par des voies classiques comme l'excrétion dans les urines ou les selles. Ce mode d'élimination n'implique pas directement le foie ou les reins pour un processus de métabolisme ou d'excrétion.

Certaines caractéristiques individuelles des patients peuvent modifier la façon dont le corps élimine le Tysabri. L'un des facteurs clés est la présence d'anticorps dirigés contre le natalizumab, appelés anticorps anti-natalizumab. Lorsque ces anticorps sont présents, ils accélèrent l'élimination du médicament du corps, en augmentant sa clairance d'environ 2,45 fois par rapport aux patients qui n'ont pas développé ces anticorps. Cela signifie que le médicament est éliminé plus rapidement, ce qui pourrait potentiellement réduire son efficacité, car il passe moins de temps à des concentrations optimales dans l'organisme.

Le poids corporel influence également la vitesse à laquelle le natalizumab est éliminé, mais de manière non proportionnelle. Autrement dit, une variation du poids d'un patient ne conduit pas à une augmentation ou une diminution de la clairance directement proportionnelle. Par exemple, une augmentation de 43 % du poids corporel entraînerait une

augmentation de seulement 33 % de la clairance, et non de 43 %. Ces facteurs montrent que la réponse pharmacocinétique au Tysabri peut varier selon les patients, mais malgré ces variations, un schéma d'administration toutes les quatre semaines reste généralement efficace pour maintenir des concentrations thérapeutiques suffisantes dans la majorité des cas.(30)

En résumé, le natalizumab présente une bio-distribution prolongée et une efficacité soutenue, malgré que la réponse pharmacocinétique au Tysabri peut varier selon les patients, mais malgré ces variations, un schéma d'administration toutes les quatre semaines reste efficace pour maintenir des concentrations thérapeutiques suffisantes dans la majorité des cas.

5. Efficacité clinique :

Le natalizumab a démontré son efficacité clinique chez les patients atteints de sclérose en plaques dans deux essais contrôlés randomisés de phase III majeurs ;

Dans l'étude AFFIRM, un essai de phase 3, en double aveugle, contrôlé par un placebo, le natalizumab en monothérapie a significativement réduit le risque de progression du handicap de 42 % par rapport au placebo sur une période de deux ans. De plus, le taux de rechute annuel a été réduit de 68 % après un an de traitement, et cette réduction s'est maintenue à 59 % après deux ans. Le nombre de nouvelles lésions cérébrales détectées par IRM a diminué de 83 % pour les lésions hyperintenses en T2 et de 92 % pour les lésions rehaussées au gadolinium, soulignant l'efficacité du natalizumab dans la suppression de l'activité inflammatoire.(31)

Dans l'essai SENTINEL, où le natalizumab a été combiné à l'interféron bêta-1a, les résultats ont montré une réduction de 24 % du risque de progression soutenue du handicap par rapport à l'interféron seul. Le taux de rechutes a également été réduit de 55 %, et la proportion de patients sans rechutes au bout de deux ans a été significativement plus élevée avec la thérapie combinée. L'imagerie cérébrale a révélé une réduction de 83 % des nouvelles lésions hyperintenses en T2 et de 89 % des lésions rehaussées au gadolinium.(32)

Un autre essai clinique de phase 4, essai STIRVE au Etat Unis qui a été mené sur deux ans, a montré l'efficacité du natalizumab chez des patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR) diagnostiqués depuis moins de trois ans. Au terme des deux ans, 44,4 % des patients ont atteint un état d'absence d'activité de la maladie (NEDA), indiquant l'absence d'aggravation du handicap évalué par l'EDSS, de rechutes, de nouvelles lésions hyperintenses en T2 ou de lésions rehaussées au gadolinium. De plus, durant la deuxième année, 73,6 % des patients ont maintenu cet état de NEDA, démontrant une efficacité accrue avec la durée du traitement. L'activité de la maladie a été significativement réduite, avec 83,2 % des patients ne présentant aucune rechute et 85,1 % sans aggravation confirmée de l'EDSS. Le nombre de nouvelles lésions cérébrales a également chuté, avec 93,1 % des patients n'ayant pas développé de nouvelles lésions rehaussées au gadolinium, et 62,5 % sans nouvelles lésions hyperintenses en T2.(33)

L'étude observationnelle multicentrique s'inscrivant dans le programme d'observation TYSABRI (TOP) menée sur une durée de 10 ans s'est intéressée à l'efficacité et la sécurité à long terme du traitement. Dans cette étude l'efficacité clinique du natalizumab a été démontrée par une réduction marquée des taux annuels de rechute, qui sont passés de 1,99 avant le traitement à 0,15 pendant le traitement, soit une réduction de 92,5%**.** En termes de progression de la maladie, la probabilité cumulative de détérioration du handicap sur 10 ans était de 27,8 %**,** tandis que la probabilité cumulative d'amélioration du handicap était de 33,1 %**.** Le natalizumab a donc permis de stabiliser les patients et de réduire significativement les rechutes sur une longue période. (34)

Plusieurs autres études ont démontré l'efficacité clinique et radiologique du natalizumab dans la prise en charge de la sclérose en plaques récurrente-rémittente. Sur le plan clinique, ces études ont rapporté des réductions significatives du taux de rechutes annuelles, ainsi qu'une diminution du risque de progression du handicap. Sur le plan radiologique, le

natalizumab a montré une efficacité remarquable dans la réduction des nouvelles lésions hyperintenses en T2 et des lésions rehaussées au gadolinium, traduisant une diminution de l'activité inflammatoire dans le système nerveux central.

Ces données radiologiques, corrélées à l'amélioration clinique, confirment que le natalizumab est un traitement de fond efficace pour prévenir les rechutes et les lésions cérébrales tout en améliorant le degré du handicap

Le tableau ci-dessous, présente une synthèse des diverses études menées pour évaluer et démontrer l'efficacité du natalizumab dans le traitement de la sclérose en plaques. Chaque étude incluse dans ce tableau met en lumière des paramètres clés, tels que la réduction du taux de rechutes annuelles, la diminution de la progression du handicap, ainsi que les résultats radiologiques évaluant l'apparition de nouvelles lésions cérébrales sur l'imagerie par l'IRM.

Tableau 6 : Les différentes études évaluant l'efficacité du Natalizumab : (31-65)

Etude clinique	Type d'étude	Forme de SEP étudiées	Population Etudiée	Résultats : taux de rechute annuel, activité radiologique et le degré d'handicap (EDSS) après NTZ
1. Minagar et al 2000 États-Unis, Canada	Étude de phase II pharmacocinétique randomisée en double aveugle	28 patients atteints de SEP	SEP-RR SEP-SP	Le TAR était de 22 % pour le groupe à faible dose de natalizumab, et 8 % pour le groupe à forte dose Absence de réduction des rechutes dans les 12 premières semaines après l'infusion du traitement.
2. Miller et al 2003 États-Unis, Canada, Royaume-Uni	Essai de phase II contrôlé randomisé en double aveugle	213 patients	SEP-RR SEP-SP	En six mois, le natalizumab a significativement réduit les rechutes par rapport au placebo, avec une baisse notable des rechutes dans les deux groupes traités (p=0,02) Réduction marquée du nombre de nouvelles lésions rehaussées par le gadolinium. Le nombre moyen de nouvelles lésions par patient était de 9,6 dans le groupe placebo, contre 0,7 dans le groupe recevant 3 mg/kg de natalizumab et 1,1 dans le groupe recevant 6 mg/kg

				Aucun changement significatif dans les scores EDSS
3. Dalton et al 2004 États-Unis, Canada, Royaume-Uni	Étude de phase 2 randomisée en double aveugle	213 patients	SEP-RR SEP-SP	Le natalizumab a réduit de 50 % par rapport au groupe placebo. Le natalizumab a réduit de manière significative l'évolution des nouvelles lésions rehaussées par le gadolinium Pas de changement significatif de l'EDSS au cours des 6 mois de l'étude
4. O'connor et al 2004 États-Unis, Canada	Étude de phase 2 multicentrique randomisée en double aveugle	180 patients	SEP-RR SEP-SP	Pas de différence significative dans la survenue de nouvelles rechutes au cours des 14 semaines de suivi entre les groupes. Réduction significative du volume des lésions rehaussées au Gd chez les patients traités par le natalizumab. Une amélioration de l'EDSS de 1.0 jusqu'à 1.6 similaire dans tous les groupes
5. Polman et al AFFIRM 2006 Europe, Amérique du Nord, Australie, Nouvelle-Zélande	Essai clinique de phase III, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo	942 patients	SEP-RR	Le natalizumab a réduit le TRA à 0,26 par an, contre 0,81 dans le groupe placebo, ce qui représente une réduction relative de 68 %. Cette réduction a été maintenue sur deux ans. Le nombre de nouvelles lésions hyperintenses en T2 et de nouvelles lésions rehaussées par le gadolinium a été réduit de 83% par rapport au placebo Après deux ans, 57 % des patients sous natalizumab n'ont développé aucune nouvelle lésion. Réduction du risque de progression soutenue du handicap de 42 % sur deux ans par rapport au placebo
6. Rudick et al Sentinel 2006 États-Unis, Europe	Essai clinique de phase III, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo	1171 patients	SEP-RR	La thérapie combinée natalizumab avec IFN-β1 a réduit le TRA à 0,34 après deux ans, contre 0,75 pour l'IFN-β1a seul. La thérapie combinée a réduit de 83 % les nouvelles lésions T2 ou l'élargissement des lésions existantes, avec un nombre moyen de nouvelles lésions en hypersignal de 0,9

				après deux ans pour le groupe traité par natalizumab, contre 5,4 pour le groupe sous IFN-β1a seul Réduction de 24% de l'EDSS sur une période de deux ans
7. Goodman et al Glance 2009 États-Unis, Canada	Essai clinique de phase II, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo	110 patients	SEP-RR	La thérapie combinée natalizumab avec l'acétate de glatiramère a réduit le TRA à 0,40 après 6 mois, contre 0,67 pour l'acétate de glatiramère seul. La thérapie combinée a réduit de 62% les nouvelles lésions T2, avec un nombre moyen de nouvelles lésions rehaussées par le gadolinium (Gd+) plus faible de 0,6 comparé à l'acétate de glatiramère seul 2,3. Les scores EDSS sont restés stables tout au long de l'étude, sans différences significatives entre les groupes
8. Oturai et al 2009 Danemark	Étude observationnelle prospective	234 patients	SEP-RR	Le TRA a diminué de 73%, 0.68 après traitement par natalizumab, comparé au taux pré-traitement de 2.53. Pas de réduction significative de l'EDSS dans l'étude
9. Outteryck et al 2009 France	Étude cohorte rétrospective	384 patients	SEP-RR	Le TRA a diminué de 73%, passant de 2,19 à 0,59. Le score moyen de l'EDSS a été réduit de manière significative après 12 mois de traitement, passant de 3,53 à 3,02, soit une réduction moyenne de 14%.
10. Prosperini et al 2010 Italie	Etude observationnelle post-marketing prospective	190 patients	SEP-RR	L'étude a observé une réduction de 90 % du TRA moyen, passant de 2,0 ± 0,9 à 0,22 ± 0,67 au cours de la période de suivi de 15 mois. Après 6 mois de traitement, le nombre moyen de lésions rehaussées par le contraste a diminué de 1,75 ± 2,5 à 0,36 ± 1,2, tandis que la proportion de patients sans nouvelles lésions T2 est passée de 12,1 % à 79,3 %.

				Une légère mais significative réduction du score moyen EDSS a été observée, passant de 3,48 ± 1,5 à 3,32 ± 1,6
11. Mattioli et al 2010 Italie	Une étude prospective, observationnelle et à bras unique	17 patients	SEP-RR	Après un an de traitement, 16 des 17 patients (94 %) n'ont pas eu de rechutes. Le score EDSS des patients traités par natalizumab est resté stable après un an de traitement.
12. Putzki et al 2010 Allemagne, Suisse	Étude cohorte rétrospective multicentrique	97 patients	SEP-RR	Le TRA a diminué de 2,3 à 0,2 après 12 mois de traitement par natalizumab, avec 80,4 % des patients n'ayant présenté aucune rechute Le nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium (Gd) a chuté de 0,8 à 0,1 après 12 mois de traitement, soit une réduction de 87,5 %. De plus, aucun patient n'a présenté de nouvelles lésions T2. L'EDSS moyen a diminué de 3,6 à 3,2 après 12 mois de traitement par natalizumab, avec 89,7 % des patients ne présentant aucune progression.
13. Piehl et al 2010 Suède	Étude de surveillance post-commercialisation à partir de 2006	1 115 patients	SEP-RR SEP-SP SEP-PP	Une réduction relative du TRA de 68 % pour le natalizumab. L'étude a rapporté une réduction de 92 % des nouvelles lésions visibles à l'IRM après deux ans de traitement par natalizumab. Le score EDSS moyen a diminué de 3,86 à 3,26 Après 24 mois de traitement.
14. Holmén et al 2011 Suède	Étude cohorte rétrospective	1 152 patients	SEP-RR SEP-SP SEP-PP	Le TRA a réduit de manière significative, il était de 0.21 après 24 mois de traitement par NTZ. L'EDSS moyen a diminué de 13,1 % après un an de traitement par NTZ, puis de 10,7 % après deux ans. De plus, 89 % des patients n'ont pas montré de progression du score EDSS après un an, et 84 % après deux ans.
15. Belachew et al 2011 Belgique	Étude observationnelle rétrospective	45 patients	SEP-RR	Le TRA moyen est passé de 1,87 avant le traitement à 0,29 après 44 semaines. Le nombre moyen de lésions Gd+ T1 est passé de 1,7 à 0,07 après 44 semaines.

				29 % des patients ont montré une amélioration confirmée du score EDSS d'au moins 1 point sur 3 mois.
16. Lanzillo et al 2012 Italie	Étude rétrospective longitudinale	50 patients Tous les patients avaient déjà reçu un traitement par immunomodulateurs	SEP-RR	Le TRA a significativement diminué sous natalizumab .il est passé de 1.66 ± 1.21à 0.42 ± 0.73 après 12 mois de traitement. 85 % des patients ne présentaient plus d'activité radiologique après le traitement. Le score **EDSS** est resté stable sous natalizumab (médiane de 4.0) après 12 mois, tandis qu'il augmentait de manière significative sous les traitements précédent.
17. Fernandez et al 2012 Espagne	Étude observationnelle rétrospective multicentrique	1 364 patients	SEP-RR SEP-SP	Le TRA moyen est passée de 2,01 à 0,25 après un an de traitement cette réduction est significative ($p < 0,001$) L'activité radiologique de la SEP après natalizumab a été considérablement réduite, Le pourcentage de patients présentant des lésions réhaussées par le gadolinium a chuté de 51,3 % à 5,9 %. Le score EDSS médian a diminué de 3,5 avant le traitement à 3,0.
18. Kallweit et al 2012 Suisse	Étude cohorte rétrospective monocentrique	64 patients	SEP-RR	Le TRA moyen a diminué de 2,1 à 0,37 la première année soit 82%. Le score EDSS moyen a chuté de 4,52 à 4,05 soit la première année de traitement ce qui est statistiquement significative
19. Stephenson et al 2012 États-Unis	Étude longitudinale observationnelle	1275 patients mais seuls 333 patients ont complété l'ensemble des évaluations sur 12 mois	SEP-RR	Après 12 mois de traitement par Natalizumab, 87 % des patients ont montré une amélioration ou une stabilité de leur niveau de handicap.
20. Alroughani et al 2013 Koweït	Étude rétrospective observationnelle	44 patients	SEP-RR	Le TRA moyen a été significativement réduit de 1,32 ± 0,74 avant le traitement à 0,09 ± 0,29. Le pourcentage de patients sans rechute est passé de 11,36 % à 90,91 %. Le pourcentage de patients présentant des lésions avec rehaussement par gadolinium est passé de 45,5 % à 11,4 et les nouvelles lésions T2 sont passées de 95,5 % à 15,9 %.

				Le score moyen de l'EDSS a été significativement amélioré, passant de 4,76 ± 1,38 à 3,15 ± 1,5.
21. Totaro et al 2014 Italie	Étude multicentrique observationnelle post-commercialisation réalisé en 2007	343 patients	SEP-RR	Le TRA a diminué de 2,1±0,9 à 0,11±0,5 (réduction de 93,8 %) après 24 mois. 77 % des patients ne présentaient une activité radiologique à la fin du suivi. À la fin du suivi, 93 % des patients n'avaient pas progressé en termes d'handicap selon l'EDSS.
22. Butzkueven et al 2014 Europe, Australie, Canada, Argentine	Étude prospective multinationale	4 821 patients	SEP-RR	Le TRA moyen a diminué de 1,99 à 0,31 dans la première année de traitement. Ce taux est resté bas sur une période de 5 ans Le score EDSS moyen est resté stable passant de 3,5 à environ 3,3
23. O'connor et al 2014 STRATA Multinationale	Étude prospective, observationnelle	1 094 patients	SEP-RR	Le TRA est resté faible à 0,17. Les scores EDSS sont restés globalement stables sur les 240 semaines de traitement.
24. Cobo-Calvo et al 2015 Espagne	Étude observationnelle rétrospective	70 patients	SEP-RR hautement active	Le TRA a diminué significativement, passant d'une moyenne de 2,49 ± 0,86 à 0,47 ± 0,83 à la fin de la première année. Le pourcentage de patients avec des lésions rehaussées par le gadolinium est passé de 21 % au départ à 5,7 % à la fin de la première année. Aucun changement significatif dans le score EDSS n'a été observé pendant la période de suivi.
25. Saida et al 2017 Japon	Essai clinique de phase II, randomisé, contrôlé par placebo	94 patients	SEP-RR	Après 24 semaines de traitement, 76,6 % des patients ayant reçu du natalizumab ont atteint un statut sans rechute, contre 31,9 % dans le groupe placebo. 76,6 % des patients traités par natalizumab étaient exempts de lésions rehaussées par le gadolinium (Gd+) ainsi que de nouvelles lésions T2. Le score EDSS moyen est resté relativement stable dans les deux groupes après 24

				semaines de traitement. 2,25 contre 2,16 pour ceux sous placebo.
26. Kapoor et al ASCEND 2018 États-Unis	Essai clinique de phase III, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo	889 patients	SEP-SP	Le natalizumab a réduit le TRA à 0,11 par an, contre 0,19 dans le groupe placebo, ce qui représente une réduction de 39,3%. Le natalizumab a réduit le nombre moyen de lésions rehaussées par gadolinium des patients avec SEP-SP
27. Algahtani et al 2018 Arabie Saoudite	Étude observationnelle rétrospective	32 patients	SEP-RR	**Le** TRA moyen est passé de 2,41 ± 2,48 à 0,16 ± 0,37 après le natalizumab. Amélioration significative observée à l'IRM avec réduction ou résolution complète des lésions rehaussées par le gadolinium. Le score moyen EDSS est passé de 4,50 ± 1,80 à 4,02 ± 2,08
28. Perumal et al STRIVE 2019 États-Unis	Étude prospective, multicentrique, observationnelle, ouverte, et à bras unique	222 patients	SEP-RR	Après 2 ans de traitement par natalizumab, le TRA a considérablement diminué, passant de 1.437 à 0.146. Au bout de 2 ans, 62,5 % des patients n'avaient pas de nouvelles lésions T2 ou de lésions T2 élargies, et 93,1 % des patients n'avaient pas de nouvelles lésions rehaussées par le gadolinium. 85,1 % des patients n'ont montré aucune aggravation confirmée du handicap sur une période de 24 semaines.
29. Butzkueven et al 2020 Multinationale	Étude observationnelle prospective, multicentrique et ouverte	6148 patients	SEP-RR	Le TRA a été réduit de manière significative sous natalizumab, passant de 1,99 à 0,15. ce qui représente une réduction de 92,5%. Stabilité dans le contrôle de l'activité radiologique de la maladie sur la période étudiée de 10 ans. 33,1 % des patients ont constaté une amélioration de leur handicap.
30. Bigaut et al 2020 TYSTEN France	Étude observationnelle rétrospective	770 patients ayant commencé un traitement par natalizumab entre 2007 et 2012.	SEP-RR	Le TRA moyen est passé de 2,0 ± 1,1 avant le traitement à 0,39 ± 0,70 après 2 ans, à 0,20 ± 0,46 après 5 ans et à 0,05 ± 0,23 après 10 ans.

				À 2 ans, 52,4 % des patients n'avaient plus de rechutes, ni de nouvelles lésions T2 ou T1-Gd à l'IRM. Le score EDSS est resté stable durant la période de suivi pour la majorité des patients.
31. Kim et al 2021 Corée du Sud	Étude rétrospective	14 patients	SEP-RR	Le TRA moyen est passé de 2,7 ± 3,2 à 0,1 ± 0,4. Aucune nouvelle lésion T2 ni lésion T1 rehaussée par gadolinium n'a été observée chez les patients pendant le traitement par natalizumab. Le degré du handicap a été amélioré chez 13 patients.
32. Efthimios et al 2021 Grèce	Étude prospective, multicentrique, observationnelle de 5 ans	304 patients	SEP-RR	Le natalizumab réduit significativement le TRA passant de 1.859 à 0.131 durant la première année, soit une réduction de 93 %. Sur une période médiane de 59,4 mois, le TRA s'est stabilisé à 0.109. La progression du handicap, mesurée par l'échelle EDSS, est restée faible, 30,1 % des patients ont connu une amélioration de leur score EDSS.
33. Ontaneda et al 2022 États-Unis, Allemagne, et Espagne	Étude observationnelle	661 patients	SEP-RR	Les patients qui ont commencé le traitement par natalizumab plus tardivement ont présenté des résultats cliniques et radiologiques moins favorables que ceux ayant débuté ce traitement plus tôt. Une initiation tardive du natalizumab a été associée à une diminution significative de la vitesse de marche, de la vitesse de traitement cognitif et de la dextérité manuelle. De plus, ces patients ont montré une atrophie cérébrale plus marquée ainsi qu'un volume plus important de lésions T2 à l'IRM.
34. Hemmer et al 2023 Biélorussie, Croatie, Géorgie, Moldavie, Pologne, Serbie et Ukraine	Étude clinique randomisée de phase 3, en double aveugle, avec biosimilaire au natalizumab	264 patients	SEP-RR	Le TRA était similaire entre les groupes, avec un taux de rechute de 0,21 dans le groupe biosimilaire et 0,15 dans le groupe natalizumab à 24 semaines. À 48 semaines, les taux étaient respectivement de 0,17 et 0,13. Le nombre moyen de nouvelles lésions actives était similaire entre les deux groupes, avec 0,34 pour le biosimilaire et

				0,45 pour le natalizumab de référence après 24 semaines. Le score EDSS est resté stable.
35. Buron et al 2023 Danemark	Étude rétrospective observationnelle entre juin 2006 et avril 2020	2424 patients	SEP-RR	Le TRA pendant le traitement par natalizumab était de 0,30, soit une réduction de 72 % par rapport à avant le début du traitement. L'activité radiologique (lésions T2 nouvelles ou en expansion ou lésions avec rehaussement gadolinium) était rare, avec 6,8 % d'activité entre 2 et 14 mois après le début du traitement, 3,4 % entre 14 et 26 mois, et 2,7 % entre 26 et 38 mois. 36 % des patients ont montré une aggravation confirmée de l'EDSS sur une période de suivi de 13 ans.
36. Saida et al 2023 Japon	Étude rétrospective	85 patients	SEP-RR	Le TRA a diminué de 1,12 à 0,12 après un an, est resté inférieur à 0,15 jusqu'à 5 ans. Aucune lésion active n'a été détectée après 2,5 ans. Le score EDSS est resté stable pour 61,8 % des patients, amélioré pour 26,3 % et aggravé pour 11,8 %.
37. Shahrbaf et al 2024 Iran	Étude rétrospective de 2019-2021	100 patients	SEP-RR	Le TRA est passé de 0,81 à 0,023. Le nombre de patients avec des lésions actives à l'IRM a diminué de 66 % à 4 % après traitement. Le score médian de l'EDSS est passé de 2,5 à 2 après le traitement.

SEP-RR : sclérose en plaque rémittente -récurrente ; SEP-SP : sclérose en plaque secondairement progressive ; SEP-PP : sclérose en plaque primaire progressive ; TRA : taux de rechute annuel ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; EDSS : Expanded Disability Status Scale ; IFN-β1 : interféron bêta 1.

5.1 Les différentes doses et voies d'administration du natalizumab :

Plusieurs schémas posologiques du natalizumab ont été évalués, cependant le schéma actuellement approuvé est l'administration d'une perfusion mensuelle à raison de 300 mg par voie intraveineuse. Cette posologie a été établie à la suite de nombreuses études cliniques de phases II et III, qui ont permis d'optimiser l'efficacité et la tolérance du médicament chez les patients atteints de SEP. Les premiers essais cliniques ont exploré différentes doses, ajustées

en fonction du poids corporel, de 1 mg/kg et 3 mg/kg, administrées par voie intraveineuse.(36,53)

Par la suite, les études AFFIRM et SENTINEL ont été essentielles pour établir une dose fixe de 300 mg, administrée par voie intraveineuse toutes les quatre semaines. Cette dose de 300mg est efficace vu qu'elle permet d'atteindre une saturation maximale de l'intégrine α4, bloquant ainsi efficacement les lymphocytes T et B et empêchant leur passage à travers la barrière hémato-encéphalique, sans nécessiter de doses plus élevées. Mais aussi bien tolérée par les patients, ce qui a permis de limiter les risques d'effets secondaires indésirables tout en assurant un contrôle adéquat de l'inflammation associée à la SEP. (31,32)

Cette fréquence de 4 semaines a été choisie sur la base des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du traitement, qui ont démontré que la saturation maximale du récepteur d'intégrine α4 est maintenue pendant environ un mois après chaque injection. Selon Ryerson et al, quant à eux ont évalué la pharmacodynamique du natalizumab administré à un intervalle prolongé chez des patients atteints de SEP, il a été conclu que l'administration prolongée de natalizumab à un intervalle de 6 semaines offre une option thérapeutique potentiellement sûre sans compromettre l'efficacité clinique. D'autre auteurs soutiennent cette approche, et estiment qu'un minimum de 9 infusions par an, soit une administration toutes les 6 semaines environ, pourrait maintenir la concentration sérique au-dessus de 2,0 µg/ml et la saturation du récepteur α4-intégrine au-dessus de 50 %. Cette fréquence, légèrement inférieure à celle du schéma standard, permettrait de réduire le risque de LEMP tout en maintenant une efficacité clinique optimale pour la majorité des patients.(66,67)

D'autres études ont exploré la voie d'administration du natalizumab, notamment l'administration sous-cutanée à la même dose de 300 mg toutes les 4 semaines. Cette approche SC a démontré une efficacité comparable à l'administration en IV, avec des concentrations sériques similaires de natalizumab et une saturation comparable de l'intégrine

α4, le tout sans compromettre la sécurité ou l'efficacité clinique. Ces résultats suggèrent que l'administration sous-cutanée de 300 mg toutes les 4 semaines, pourrait représenter une alternative pratique chez les patients atteints de SEP. (68,69)

5.2 Efficacité clinique du natalizumab sur le phénotype SEP-RR :

La majorité des études et essais cliniques sur le natalizumab ont étudié son efficacité sur la forme de SEP rémittente récurrente, cette efficacité repose sur la capacité du traitement à réduire significativement l'activité inflammatoire et la progression du handicap. Dans les essais cliniques, tels que les études AFFIRM et SENTINEL, le natalizumab a démontré une réduction significative du taux annuel de rechutes par rapport au placebo à la première année, un effet qui a été maintenu la deuxième année. De plus, le nombre de nouvelles lésions hyperintenses T2 et de lésions rehaussées par le gadolinium a également été considérablement réduit .(40)

D'après une analyse rétrospective des données de l'essai clinique de phase III AFFIRM, le natalizumab a permis de multiplier par 5,3 le nombre de patients atteignant l'absence d'activité de la maladie, c'est-à-dire : l'absence de rechutes cliniques, l'absence de progression de l'incapacité et l'absence de nouvelles lésions radiologiques, par rapport au placebo. Dans cette même étude, la proportion était encore plus importante chez les patients avec SEP-RR hautement active. Le natalizumab a également montré une amélioration de la qualité de vie liée à la santé des patients .(70)

Cependant, il comporte un risque important de leucoencéphalopathie multifocale progressive, une infection cérébrale grave, en particulier chez les patients séropositifs au virus JC. Le traitement est donc souvent utilisé en deuxième ligne, après échec d'autres thérapies.

5.3 Efficacité clinique du natalizumab sur le phénotype SEP-SP :

L'étude ASCEND figure parmi les principales recherches ayant évalué l'efficacité du natalizumab dans la forme secondairement progressive de la SEP, c'est un essai clinique de phase 3 randomisé et contrôlé par placebo, qui a évalué l'efficacité du natalizumab chez les patients atteints de SEP-SP sans poussées actives. Les résultats ont montré qu'aucun effet significatif du natalizumab n'a été observé sur la progression de l'incapacité mesurée par l'EDSS .Cependant, dans l'extension ouverte de l'étude, une réduction de la perte de volume cérébral a été observée, suggérant un effet anti-inflammatoire prolongé du natalizumab dans le contexte de la SEP-SP.(56)

Selon des études observationnelles, portant sur l'effet du natalizumab chez les patients atteints de SEP-SP ont montré des résultats contrastés. Ces études suggèrent que le natalizumab pourrait être efficace chez les patients présentant une phase active de la maladie, caractérisée par des poussées inflammatoires superposées. Chez ces patients, une réduction des taux de rechute a été observée, cependant son effet sur la progression du handicap à long terme demeure incertain. Par ailleurs, dans les formes non inflammatoires de la SEP-SP, où les poussées sont absentes et où la dégénérescence axonale joue un rôle majeur, l'efficacité du natalizumab semble limitée, soulignant son incapacité à freiner la progression dégénérative de la maladie.

De plus, plusieurs méta-analyses et revues systématiques ont tenté d'analyser les effets du natalizumab dans la SEP-SP en incluant des études observationnelles et des essais cliniques. Ces analyses ont confirmé que le natalizumab n'a pas d'impact significatif sur la progression du handicap mesuré par l'EDSS sans composante inflammatoire active. Cependant, elles suggèrent que des sous-groupes spécifiques, notamment ceux ayant encore une inflammation active, pourraient tirer un bénéfice de ce traitement en termes de retard de progression du handicap ou d'amélioration de la fonction des membres supérieurs. Cela met

en évidence la nécessité de mieux stratifier les patients SEP-SP en fonction de l'activité inflammatoire pour optimiser l'usage du natalizumab. (71)

5.4 Natalizumab comparé à d'autres traitements contre la SEP :

Plusieurs études comparatives sur l'efficacité du natalizumab par rapport à d'autres traitements de la SEP ont été réalisées au cours des dernières décennies. Ces études couvrent principalement la forme de SEP-RR et, dans certains cas, la forme SEP-SP et SEP-PP. Les comparaisons incluent des traitements bien établis, tels que les interférons bêta, l'acétate de glatiramère, le Fingolimod, et plus récemment, l'Ocrelizumab et le rituximab.

De manière générale, ces études soulignent que le Natalizumab démontre une supériorité clinique par rapport à plusieurs autres traitements de la SEP en termes de réduction des rechutes, de stabilisation de la progression du handicap, et de réduction des lésions cérébrales observées à l'IRM. Cependant, des comparaisons plus récentes avec des traitements comme l'Ocrelizumab et le rituximab ont mis en évidence que ces derniers pourraient offrir des avantages supplémentaires, notamment en termes de persistance médicamenteuse et de contrôle à long terme de l'activité de la maladie. (72,73)

Le tableau ci-dessous, résume les résultats de diverses études comparant l'efficacité du natalizumab à d'autres options thérapeutiques, en particulier en deuxième ligne. Il prend en compte des paramètres cliniques essentiels tels que le taux de rechute annuel, la progression du handicap évaluée par l'échelle EDSS.

Tableau 7 : Comparaison de l'efficacité du natalizumab avec d'autres traitements de la sclérose en plaques :(47,72-86)

Etude clinique	Type d'étude	Forme de SEP	Résultats :
1. Martinelli et al 2009 Italie	Etude combinant des essais cliniques randomisés contrôlés et études observationnelles pour comparer le MTX avec le NTZ	SEP-RR SEP-SP	Par rapport au NTZ, il n'y a pas de différence significative en termes de taux de rechute ou de progression du handicap.
2. Lanzillo et al 2011 Italie	Étude rétrospective comparant l'efficacité du NTZ et de IFN β 1a	SEP-RR	Le TRA après 12 mois de traitement était significativement plus faible dans le groupe natalizumab que dans le groupe IFN beta 1a (0,24 contre 0,55). Après 24 mois, le NTZ s'est révélé plus efficace que l'IFN beta 1a pour réduire le TRA et la progression du score EDSS. Le nombre de lésions rehaussées par contraste a également diminué plus significativement dans le groupe natalizumab que dans le groupe IFN beta 1a après 24 mois.
3. Aktas et al 2014 Allemagne	Étude rétrospective comparant l'efficacité du natalizumab et IFN- β et l'acétate de glatiramère	SEP-RR	Le NTZ a montré une supériorité clinique significative par rapport aux autres traitements. Il a permis de stabiliser la majorité des patients durant la durée du traitement.
4. Kalincik et al 2015 Internationale	Étude observationnelle comparant l'efficacité du changement de traitement vers le NTZ par rapport au Fingolimod	SEP-RR	Le TRA a diminué de 1,5 à 0,2 sous natalizumab, et de 1,3 à 0,4 sous Fingolimod. Le NTZ a montré une réduction plus importante des rechutes et une amélioration à court terme du handicap par rapport au Fingolimod.
5. Spelman et al 2016 Multinationale	Étude rétrospective comparant l'efficacité du NTZ et IFN β et l'acétate de glatiramère	SEP-RR	Le NTZ a montré une réduction relative de 68 % du TAR par rapport aux traitements par IFN-b ou glatiramère. Il a diminué à 0,20 avec le NTZ contre 0,63 pour les autres traitements. Le NTZ a également réduit de 64 % le risque de première rechute et de 27 % le risque de discontinuation du traitement

6. Koch-Henriksen et al 2016 Danemark	Étude rétrospective comparant l'efficacité clinique entre le NTZ et le Fingolimod	SEP-RR	Le TRA était presque identique pour les deux traitements : 0.296 pour le NTZ et 0.307 pour le Fingolimod. Il n'y avait pas de différence notable dans l'échelle de progression du handicap (EDSS).
7. Kalincik et al 2017 Multinationale	Étude rétrospective comparant l'efficacité de la Cladribine par rapport à l'IFN β, le Fingolimod et le NTZ	SEP-RR	Le NTZ a donné de meilleurs résultats que la Cladribine et l'IFN-β pour réduire les rechutes et l'accumulation de handicap. La probabilité de rechute avec le NTZ était légèrement meilleure qu'avec le Fingolimod
8. Boremalm et al 2018 Suède	Étude rétrospective observationnelle vise à comparer l'efficacité, la sécurité et la persistance des traitements par le NTZ, le RTX, et le Fingolimod.	SEP-RR	LE TRA : 0,02 pour le NTZ, 0,03 pour le RTX, et 0,07 pour le Fingolimod. Le RTX et NTZ étaient plus efficaces que le Fingolimod pour réduire l'activité de la maladie. Le RTX a montré une meilleure persistance médicamenteuse par rapport au NTZ et au Fingolimod.
9. Lorscheider et al 2018 Suisse	Étude rétrospective comparant l'efficacité du NTZ contre le Fingolimod	SEP-RR	Les patients sous NTZ avaient un risque de rechute plus et étaient plus susceptibles d'améliorer leur score EDSS comparé au Fingolimod. Les deux traitements ont eu un effet similaire sur la prévention de la progression du handicap.
10. Kapica-Topczewska et al 2019 Pologne	Etude rétrospective visant à comparer l'efficacité du NTZ versus le Fingolimod en deuxième ligne	SEP-RR	Le NTZ s'est révélé plus efficace que le Fingolimod pour réduire l'activité de la maladie que le Fingolimod. Aucune différence significative n'a été observée entre le NTZ et le Fingolimod en termes de progression du handicap.
11. Vollmer et al 2020 États-Unis	Étude rétrospective observationnelle comparant l'efficacité et les taux de discontinuation des traitements par RTX, NTZ, Fingolimod et DMF	SEP-RR SEP-SP SEP-PP	RTX s'est révélé supérieur à Fingolimod et DMF en termes d'efficacité pour réduire l'activité de la maladie et les taux de discontinuation. Comparé au NTZ, RTX a montré une efficacité similaire pendant les 24 premiers mois, mais s'est avéré supérieur entre les mois 6 et 24. RTX a également présenté moins de discontinuations

12. Hou et al 2021 États-Unis	Étude rétrospective comparant l'efficacité du NTZ et RTX	SEP-RR	Le RTX a été associé à des taux de rechute inférieurs par rapport au NTZ.
13. Pape et al 2022 Allemagne	Étude rétrospective comparant l'efficacité du NTZ et de l'Ocrelizumab	SEP-RR	L'Ocrelizumab a montré une meilleure efficacité en termes de prévention des rechutes par rapport au NTZ. Après 30 mois, 53,1 % des patients sous Ocrelizumab ont réussi à contrôler leur maladie sans rechutes ni progression de la maladie, contre 36,1 % des patients sous NTZ. Le NTZ a été arrêté plus fréquemment par les patients en raison d'effets secondaires ou d'un risque accru d'infections, avec un taux d'arrêt de 30,2 % contre 9,2 % pour l'Ocrelizumab.
14. Hernández-Preciado et al 2022 Mexique	Étude rétrospective comparant l'efficacité du RTX à celle du NTZ et du Fingolimod	SEP-RR	Les patients traités avec RTX ont montré une réduction plus significative des rechutes et une stabilisation du score EDSS comparé aux patients sous NTZ ou Fingolimod.
15. Iaffaldano et al 2024 Italie	Étude rétrospective visant à comparer l'effet du NTZ et de l'Ocrelizumab	SEP-RR	Aucune différence significative entre le NTZ et l'Ocrelizumab n'a été observée concernant les événements de progression indépendante des rechutes (PIRA) ou l'atteinte de scores EDSS irréversibles (4.0 et 6.0)
16. Hersh et al 2024 États-Unis Allemagne	Étude comparative basée sur la qualité de vie des patients sous NTZ contre Ocrelizumab	SEP-RR	Les patients traités par NTZ ont montré une amélioration plus rapide de la qualité de vie par rapport à ceux traités par Ocrelizumab : fonction cognitive, perturbation du sommeil, participation aux rôles sociaux et satisfaction avec les rôles sociaux. Le temps d'amélioration clinique était significativement plus court pour le NTZ .

MTX : Mitoxantrone ; NTZ : natalizumab ; IFN : interféron ; DMF : Diméthylfumarate ; IFN- β : interféron bêta ; SEP-RR : sclérose en plaque rémittente -récurrente ; SEP-SP : sclérose en plaque secondairement progressive ; SEP-PP : sclérose en plaque primaire progressive ; TRA : taux de rechute annuel ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; EDSS : Expanded Disability Status Scale.

6. Durée de traitement par Natalizumab :

La durée du traitement par Natalizumab doit être étroitement ajustée en fonction du statut des anticorps anti-virus John Cunningham et des résultats de l'IRM, en raison du risque de développer la leucoencéphalopathie multifocale progressive, une maladie infectieuse neurodégénérative potentiellement mortelle de la substance blanche.

Chez les patients séronégatifs aux anticorps anti-JCV, le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive est faible, ce qui permet de prolonger le traitement tout en assurant une surveillance régulière, incluant un contrôle des anticorps anti-JCV tous les six mois.

Chez les patients séropositifs aux anticorps anti-JCV, le risque de développer une leucoencéphalopathie multifocale progressive augmente significativement avec la durée d'exposition au Natalizumab. Si l'index des anticorps anti-JCV est inférieur à 0,9, une surveillance renforcée est recommandée, comprenant des IRM tous les trois mois et un contrôle des anticorps anti-JCV tous les six mois.

En revanche, lorsque l'index dépasse 0,9, une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice-risque devient essentielle pour envisager la poursuite du traitement au-delà de deux ans. (18,87)

7. Sécurité et effets indésirables :

Le natalizumab s'est avéré très efficace pour réduire le taux de rechutes, l'activité inflammatoire dans le système nerveux central et le degré du handicap. Cependant, son utilisation est associée à divers effets indésirables dont certains peuvent être graves, ce qui nécessitent une surveillance clinique, biologique et radiologique rigoureuse des patients. Parmi les effets secondaires les plus préoccupants, la leucoencéphalopathie multifocale progressive, d'autres effets indésirables comme les réactions allergiques, les infections, les troubles hépatiques et, dans de rares cas, des cancers ont été observés dans plusieurs essais cliniques et études observationnelles .(88)

Ces effets indésirables soulignent l'importance d'une surveillance étroite et d'une évaluation régulière des patients sous traitement, afin de minimiser les risques tout en maximisant les bénéfices cliniques.

Le tableau ci-dessous, résume les effets indésirables observés dans plusieurs essais cliniques et études observationnelles sur le natalizumab. Ces études ont rapporté une variété d'effets indésirables légers, allant des plus fréquents tels que des céphalées, des infections notamment des infections urinaires et des pharyngites, à des effets plus graves comme des réactions anaphylactiques ou des cas de LEMP. Ce tableau met en évidence la diversité et la prévalence des effets indésirables, contribuant à une meilleure compréhension des risques associés à ce traitement et à la nécessité d'une surveillance rigoureuse des patients sous natalizumab.

Tableau 8 : Synthèse des effets indésirables du Natalizumab dans différentes études :(31-34,36,38-40,43-46,48,49,51-60,63-65,89)

L'étude	Type de l'étude	Population	Résultats
1. Miller et al 2003 États-Unis, Canada, Royaume-Uni	Essai de phase II contrôlé randomisé en double aveugle	213 patients souffrant de SEP-RR (70%) et SEP-SP.	Les effets indésirables les plus fréquents observés avec le natalizumab incluent des céphalées (38-40 %), des infections, notamment des infections urinaires (15-22 %), des pharyngites (11-22 %), une faiblesse musculaire (15-18 %), ainsi que des paresthésies (13-16 %). Des éruptions cutanées (8-11 %), des démangeaisons (5-12 %), des douleurs dorsales (4-12 %), de la diarrhée (3-10 %) et des sinusites (4-10 %) ont également été signalées. De rares événements graves comme des réactions anaphylactoïdes et des cas de maladie sérique ont été rapportés mais sont restés peu fréquents.
2. O'connor et al 2004 États-Unis, Canada	Étude de phase 2 multicentrique randomisée en double aveugle	180 patients atteints de SEP-RR et SEP-SP.	Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients traités par natalizumab, avec une incidence supérieure ou égale à 10 %, incluent des céphalées, des pharyngites, des étourdissements, des nausées, des douleurs, de l'insomnie, de l'asthénie, des douleurs dorsales, des paresthésies, des épisodes de dépression et des diarrhées.
3. Polman et al AFFIRM 2006 Europe, Amérique du Nord, Australie, Nouvelle-Zélande	Essai clinique de phase III, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo	942 patients atteint de SEP-RR	Le natalizumab a provoqué une fatigue chez 27 % des patients (contre 21 % pour le placebo) et des réactions allergiques chez 9 % (contre 4 %, significatif). Des réactions d'hypersensibilité graves ont touché 1 % des patients. Les infections, dont des pneumonies et infections urinaires graves, ont concerné 3,2 % des patients (contre 2,6 % sous placebo). Une lymphopénie avec augmentation des monocytes, éosinophiles et basophiles a été observée, sans impact clinique notable.
4. Rudick et al Sentinel 2006 États-Unis, Europe	Essai clinique de phase III, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo	1171 patients atteints de SEP-RR	Les effets indésirables courants du natalizumab incluent l'anxiété, la pharyngite, la congestion sinusale et l'œdème périphérique. Parmi les effets indésirables graves, deux cas de LEMP, dont un mortel, ont été signalés. D'autres effets graves comprennent des poussées de SEP, des infections graves et des réactions d'hypersensibilité, telles que l'urticaire.
5. Goodman et al Glance 2009	Essai clinique de phase II, randomisé,	110 patients atteints de SEP-RR	Les effets indésirables observés lors du traitement par natalizumab incluent des maux de tête, des infections des voies respiratoires

États-Unis, Canada	en double aveugle, contrôlé par placebo		supérieures, des sinusites, des douleurs dorsales, des arthralgies et des bouffées de chaleur. Des infections, telles que des nasopharyngites et des infections urinaires, ont également été rapportées. Par ailleurs, des réactions au site d'injection, notamment des douleurs, des érythèmes et des bouffées de chaleur, ont été signalées. Certains patients ont présenté une dépression ou une aggravation de leur état dépressif.
6. Oturai et al 2009 Danemark	Étude observationnelle prospective	234 patients atteints de SEP-RR	9 cas d'anaphylaxie, dont deux graves. 7 patients (3 %) ont testé positifs de manière persistante aux anticorps anti-natalizumab, entraînant l'arrêt du traitement pour ces patients. 1 cas de zona cutané traité par acyclovir. 9 cas de pneumonie et 45 cas d'infections urinaires, ainsi que 81 autres infections mais aucune infection n'a été grave.
7. Outteryck et al 2009 France	Étude cohorte rétrospective	384 patients atteints de SEP-RR	Les effets secondaires observés incluent la fatigue (8,8 %), les céphalées (6,5 %) et des réactions d'hypersensibilité (3,9 %) telles que l'urticaire, l'érythème et le prurit, survenant principalement lors de la deuxième perfusion. Parmi les effets graves, on note des cas de pneumonie bactérienne, d'infections bronchiques sévères et répétées, d'anémie hémolytique auto-immune, ainsi que de dermatite atopique sévère accompagnée d'hyperéosinophilie.
8. Putzki et al 2010 Allemagne, Suisse	Étude cohorte rétrospective multicentrique	97 patients atteints de SEP-RR	Les effets indésirables observés incluent des réactions d'hypersensibilité chez 2,1 % des patients, dont un cas grave nécessitant une hospitalisation en soins intensifs. De plus, 4,1 % des patients ont arrêté le traitement en raison de la positivité persistante aux anticorps contre le natalizumab, entraînant des rechutes ou des lésions actives à l'IRM.
9. Piehl et al 2010 Suède	Étude de surveillance post-commercialisation à partir de 2006	1 115 patients atteints de SEP-RR, SEP-SP, SEP-PP	Trois cas de LEMP signalés dans l'étude. Un des patients avait des symptômes progressifs du côté droit, et l'analyse de son liquide céphalo-rachidien a confirmé la présence du virus JC. Les effets indésirables non graves du natalizumab ont été rapportés chez 6 % des patients et incluent principalement des infections (20,5 %), des troubles du système nerveux (16,7

			%), des troubles respiratoires et thoraciques (16,7 %), ainsi que des problèmes cutanés (12,8 %). Quant aux effets indésirables graves, observés chez 2 % des patients, ils comprennent des troubles cardiaques (15,6 %), des infections graves (15,6 %), et des troubles psychiatriques (9,4 %)
10. Holmén et al 2011 Suède	Étude cohorte rétrospective	1 152 patients atteints de SEP-RR, SEP-SP et SEP-PP	Trois cas de LEMP ont été confirmés dans l'étude. D'autres effets graves incluent la réactivation du virus herpès chez 14 patients, des augmentations des transaminases hépatiques et des réactions allergiques sévères. Des effets moins graves comme des céphalées, des infections respiratoires et des douleurs musculaires ont également été observés. De plus, 4,5 % des patients ont développé des anticorps anti-natalizumab, entraînant parfois l'arrêt du traitement.
11. Belachew et al 2011 Belgique	Étude observationnelle rétrospective	45 patients atteints de SEP-RR	Le natalizumab a été associé à plusieurs effets indésirables mineurs, dont des infections des voies respiratoires supérieures, de la fatigue, des réactions à la perfusion, de la diarrhée, des infections urinaires, des infections mineures, des maux de tête, de l'angine spastique, des symptômes pseudo-grippaux, des infections cutanées de type zona, des démangeaisons et des crampes musculaires et aucun événement indésirable grave n'a été observé durant les 44 semaines de traitement.
12. Fernandez et al 2012 Espagne	Étude observationnelle rétrospective multicentrique	1 364 patients atteints de SEP-RR et SEP-SP	Les effets indésirables cités incluent principalement des réactions d'hypersensibilité, des anticorps neutralisants et des infections concomitantes. Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez 46 patients (3,6 %), tandis que 34 patients (3,1 %) ont présenté des anticorps neutralisants. Concernant les infections, elles ont été observées chez 11,2 % des patients, mais aucune n'a été considérée comme sévère. Deux cas de LEMP ont été rapportés, représentant un taux d'incidence de 0,15 %.
13. Kallweit et al 2012 Suisse	Étude cohorte rétrospective monocentrique	64 patients atteints de SEP-RR	Les effets indésirables du natalizumab incluent le développement d'anticorps persistants chez deux patients, une réaction allergique chez un patient, et un cas de LEMP. Ces quatre patients n'ont pas été inclus dans les analyses ultérieures.

14. Alroughani et al 2013 Koweït	Étude rétrospective observationnelle	44 patients atteints de SEP-RR	Les effets indésirables du natalizumab relevés incluent des céphalées, une perte ou un amincissement des cheveux, des nausées ou vomissements, et de la fatigue. Deux patients ont eu de légères réactions à la perfusion, et un autre a présenté une élévation transitoire des transaminases hépatiques, normalisée en trois mois. Bien que cinq patients aient arrêté le traitement en raison d'une positivité au virus JC, aucun cas de LEMP n'a été rapporté.
15. Totaro et al 2014 Italie	Étude multicentrique observationnelle post-commercialisation réalisé en 2007	343 patients atteints de SEP-RR	Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sous natalizumab incluent des céphalées (25,9 %) et des infections bénignes (21,6 %), notamment des infections des voies respiratoires supérieures, des infections urinaires et des herpès labiaux. Douze patients (3,5 %) ont présenté des réactions allergiques qui ont conduit à l'arrêt du traitement. Un patient a cessé le traitement en raison d'une fatigue sévère, un autre à cause d'un néoplasie linguale.
16. Butzkueven et al 2014 Europe, Australie, Canada, Argentine	Étude prospective multinationale	4 821 patients atteints de SEP-RR	Les effets indésirables les plus fréquents du natalizumab incluent les infections sérieuses (1,9 % des patients), avec des cas d'infections opportunistes tels que l'herpès zona virus et des pneumonies. Les réactions d'hypersensibilité, y compris des cas d'anaphylaxie, ont été observées chez 0,5 % des patients. Concernant la LEMP, 18 cas ont été signalés.
17. O'connor et al STRATA 2014 Multinationale	Étude prospective, observationnelle	1 094 patients atteints de SEP-RR	Les effets indésirables les plus fréquemment observés sous traitement par natalizumab incluent les infections, les troubles du système immunitaire (comme les réactions d'hypersensibilité), et les néoplasies. Huit cas de LEMP ont été confirmés, avec un risque accru chez les patients positifs aux anticorps anti-virus JC, ceux ayant un antécédent d'immunosuppression, et après plus de 24 mois de traitement.
18. Cobo-Calvo et al 2015 Espagne	Étude observationnelle rétrospective	70 patients atteints de SEP-RR hautement active	Les effets indésirables du natalizumab incluent des réactions cutanées telles que l'érythème et l'œdème des jambes, ainsi que des cas d'hypersensibilité avec la présence d'anticorps anti-natalizumab. Cependant, aucun cas LEMP ou d'autres infections graves n'a été rapporté.
19. Saida et al 2017 Japon	Essai clinique de phase II, randomisé, contrôlé par placebo	94 patients atteints de SEP-RR	Les effets indésirables incluent principalement la LEMP, qui a touché environ 0,5 % des patients. Des infections plus courantes ont également été signalées chez environ 5 % des participants, ainsi

			que des réactions d'hypersensibilité chez 1 à 2 % des patients.
20. Kapoor et al ASCEND 2017 États-Unis	Essai clinique de phase III, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo	889 patients atteints SEP-SP	Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients traités avec le natalizumab incluent les infections des voies urinaires, la nasopharyngite. Parmi les effets indésirables graves, les rechutes de SEP, les infections des voies urinaires, et la pneumonie ont été signalées.
21. Alghatani et al 2018 Arabie Saoudite	Étude observationnelle rétrospective	32 patients atteints de SEP-RR	Les effets indésirables du natalizumab observés incluaient des cas de légère anémie (9,4 % des patients), des engourdissements, des étourdissements, des maux de tête, des douleurs, de la fatigue, des éruptions cutanées légères et des troubles gastro-intestinaux (18,8 % des patients). Un seul patient a été testé positif au virus JC, mais il n'y a eu aucun cas LEMP.
22. Perumal et al STRIVE 2019 États-Unis	Étude prospective, multicentrique, observationnelle, ouverte, et à bras unique	222 patients atteints de SEP-RR	Les effets indésirables associés au natalizumab incluent des réactions anaphylactiques (1 cas), des infections comme la colite à Clostridium difficile (1 cas) et des migraines, ainsi qu'un cas d'insuffisance rénale et hyperkaliémie.
23. Butzkueven et al 2020 Multinationale	Étude observationnelle prospective, multicentrique et ouverte	6148 patients atteints de SEP-RR	Dans cette étude, 13,5 % des patients ont signalé des événements indésirables graves. Les infections étaient les plus fréquentes (4,1 %), incluant des cas de pneumonie, d'infections urinaires et le zona. Un total de 53 patients (0,9 %) a développé une LEMP, la majorité ayant reçu le natalizumab pendant plus de trois ans. D'autres effets incluent des troubles immunitaires comme le syndrome de reconstitution immunitaire, des néoplasies (1,1 %) et des réactions d'hypersensibilité (0,7 %).
24. Bigaut et al TYSTEN 2020 France	Étude observationnelle rétrospective	770 patients ayant commencé un traitement par natalizumab entre 2007 et 2012 et atteint de SEP-RR	Les effets indésirables du natalizumab incluent principalement 9 cas (1,1 %) de LEMP, avec une sérologie positive au virus JC. Parmi ces cas, un patient est décédé suite à la LEMP. D'autre effets indésirables généraux ont été recenser tel que des infections, des réactions allergiques, des céphalées, des nausées et des douleurs articulaires.
25. Kim et al 2021 Corée du Sud	Étude rétrospective	14 patients atteints de SEP-RR	Les effets indésirables du natalizumab rapportés incluent des réactions liées à la perfusion, telles que des rougeurs faciales (7 %) et des maux de tête (7 %). Les infections ont été observées chez 50 %

			des patients, incluant des infections des voies respiratoires supérieures, des infections urinaires et de l'otite. Parmi les autres effets secondaires, on note des diarrhées, des douleurs articulaires, une alopécie.
26. Efthimios et al 2021 Grèce	Étude prospective, multicentrique, observationnelle de 5 ans	304 patients atteints de SEP-RR	Les infections graves ont concerné 3 patients, et 2 ont développé une LEMP. Des cas de néoplasies ont également été signalés chez 2 patients. Environ 16 patients ont dû arrêter le traitement en raison des effets indésirables.
27. Saida et al 2023 Japon	Étude rétrospective	85 patients atteints de SEP-RR	Les principaux effets indésirables retenus après l'utilisation du natalizumab sont les préoccupations liées au risque de développer une LEMP, ce qui a conduit 77,6 % des patients à arrêter le traitement, bien qu'aucun cas réel de LEMP n'ait été observé.
28. Buron et al 2023 Danemark	Étude rétrospective observationnelle entre juin 2006 et avril 2020	2424 patients atteints de SEP-RR	14 % des patients ont rapporté des effets indésirables liés au traitement par natalizumab. Le plus fréquent était les céphalées, touchant 10,4 % des patients, des complications liées aux perfusions (1,7 %), des infections respiratoires (0,5 %) et des infections urinaires (0,4 %). L'étude a rapporté 3 cas de LEMP et 3 cas de névralgie post-zostérienne (zona).
29. Shahrbaf et al 2024 Iran	Étude rétrospective de 2019-2021	100 patients atteints de SEP-RR	Trois patients ont présenté des réactions légères à modérées à l'injection, sans cas de réactions sévères. Trois cas d'infections, dont des infections urinaires, ont été rapportés, ainsi que deux anomalies hépatiques non significatives (AST et ALT $\leq$ 3 fois la normale). Un patient a développé une lésion tuméfactive (pseudo-tumeur démyélinisante) à l'IRM cérébrale.

SEP-RR : Sclérose en plaques récurrente-rémittente ; SEP-SP : Sclérose en plaques secondairement progressive ; SEP-PP : Sclérose en plaque primaire progressive ; IRM : Imagerie par Résonance Magnétique ; LEMP : Leucoencéphalopathie multifocale progressive ; JCV : Virus John Cunningham.

7.1 Les infections :

Les infections représentent un effet indésirable récurrent et significatif associé à l'utilisation du natalizumab chez les patients atteints de SEP. Ces infections touchent divers systèmes, incluant principalement les infections des voies urinaires, observées fréquemment

dans plusieurs études, telles que celles de Miller et al. (15-22 %) et Polman et al. (32 %). D'autres types d'infections, comme les infections respiratoires supérieures, les sinusites et les pharyngites, sont également fréquemment recensées. Dans les cas plus graves, des infections opportunistes des pneumonies et la leucoencéphalopathie multifocale progressive ont été rapportées. Des études post-commercialisation sur le natalizumab ont révélé un petit nombre de cas de méningite à virus herpès simplex et d'encéphalite, ainsi que de réactivation du virus varicelle-zona.

7.1-1 La leucoencéphalopathie multifocale progressive :

Selon diverses études la LEMP reste l'effet indésirable le plus redouté lors de l'utilisation du natalizumab, elle a été rapportée dans plusieurs études notamment l'étude Sentinel de Rudick et al. (2006) a rapporté deux cas de LEMP, dont un mortel, dans l'étude de Piehl et al. (2010) trois patients ont développé une LEMP, et l'étude de Butzkueven et al. (2014), qui a recensé 18 cas de LEMP. L'étude STRATA de O'connor et al. (2014) a démontré que le risque de LEMP augmente avec la durée du traitement, notamment au-delà de 24 mois, et chez les patients porteurs d'anticorps contre le virus JC.

La LEMP est une maladie infectieuse neurodégénérative potentiellement mortelle de la substance blanche, causée par la réactivation du virus John Cunningham, un polyomavirus ubiquitaire. Ce virus est subdivisé en huit sous-types moléculaires, certaines variations de sa protéine capsulaire peuvent conférer différents degrés de virulence. Il est principalement latent dans les reins, bien qu'il puisse également persister à de faibles concentrations dans d'autres tissus.

Jusqu'à 40 % des adultes en bonne santé excrètent le virus JC dans leurs urines, mais ce dernier ne devient pathogène que lorsqu'il se transforme en une souche neurotrope dans des situations d'immunosuppressions, notamment sous traitement immunosuppresseurs comme le natalizumab.

Cette réactivation permet au virus JC de migrer dans la circulation sanguine, grâce aux cellules B, et pénétrer dans le système nerveux central où il infecte préférentiellement les oligodendrocytes. Ces cellules responsables de la production de myéline, subissent alors une destruction par lyse virale, ce qui entraîne des lésions démyélinisantes multiples dans le cerveau. Cette démyélinisation progressive se manifeste par des déficits neurologiques.(90,91)

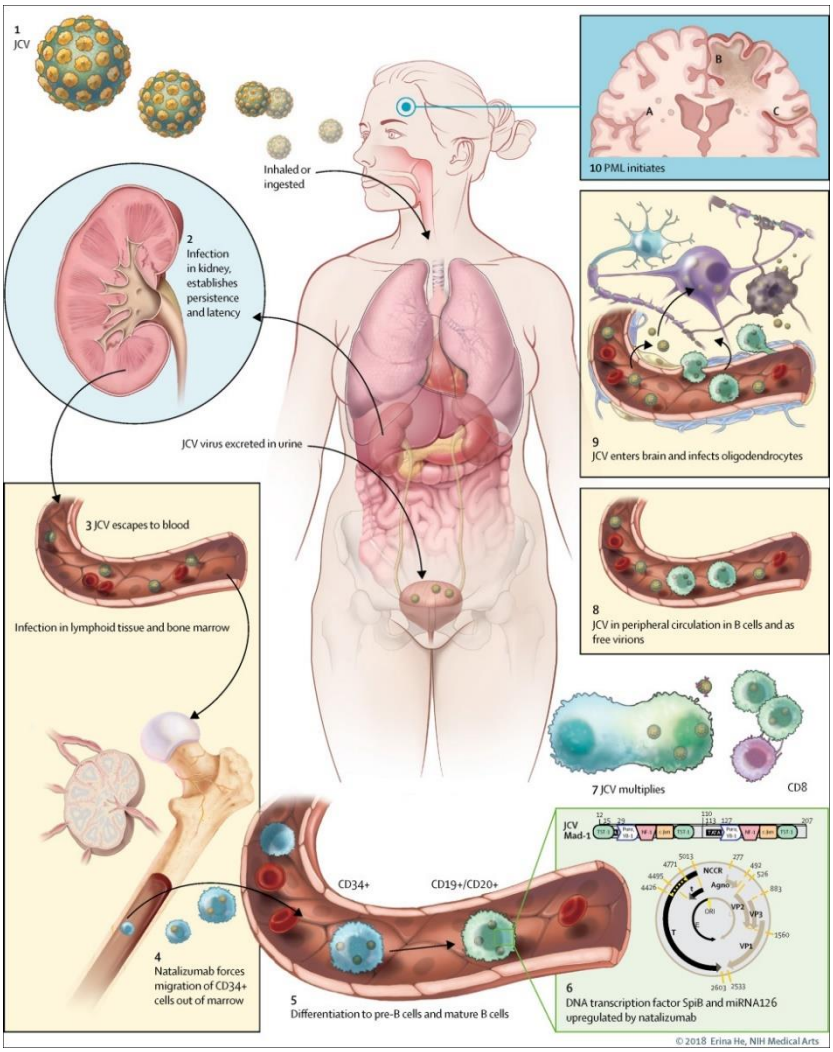


Figure 50 : Physiopathologie du virus JC et développement de la leucoencéphalopathie multifocale progressive

1. Infection initiale par inhalation ou ingestion du virus JC.
2. Persistance et latence du JCV dans les reins, où il peut être excrété dans l'urine.
3. Échappement du virus JC vers le sang.
4. Migration des cellules souches hématopoïétiques (CD34+) de la moelle osseuse sous l'effet du natalizumab.
5. Différenciation en cellules B matures et pré-B, où le virus peut persister.
6. Facteurs de transcription favorisant la réplication virale dans ces cellules.
7. Multiplication du JCV dans les cellules B.
8. Présence du JCV dans la circulation périphérique, soit en cellules B infectées, soit sous forme de virions libres.
9. Le JCV entre dans le cerveau et infecte les oligodendrocytes.
10. Début de la LEMP avec l'infection lytique des oligodendrocytes et la formation de lésions multifocales dans le cerveau.

C'est pour cela qu'une surveillance étroite et rapprochée par La recherche d'anticorps anti-JCV doit être effectuée tous les 6 mois pendant que les patients sont sous traitement. En cas de séropositivité c'est-à-dire un index des anticorps anti-JCV >0,9, l'utilisation du Natalizumab dans ce cas exige une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque en raison du risque accru de LEMP. Bien que le traitement puisse être encore utilisé chez les patients JCV+, une surveillance rigoureuse est nécessaire, particulièrement chez ceux ayant reçu des immunosuppresseurs antérieurement ou ayant suivi un traitement prolongé par Natalizumab, surtout au-delà de 24 mois. La prise en charge comprend la réalisation d'IRM régulières, pour détecter précocement d'éventuels signes de LEMP et permettre une comparaison avec les clichés antérieurs.(87)

Pour détecter la LEMP asymptomatique de manière précoce, le biomarqueur neurofilament qui est une protéine structurelle présente dans les neurones peut être utilisé, vu que les niveaux de neurofilaments augmentent lorsque les neurones sont endommagés. En mesurant les concentrations de neurofilaments dans le sang ou dans le liquide céphalorachidien, il est possible de détecter des dommages neuronaux précoces avant même que des symptômes cliniques apparaissent. Cela aide à identifier les patients qui pourraient développer une LEMP avant l'apparition des symptômes visibles à l'IRM, permettant ainsi une intervention plus rapide et une modification éventuelle du traitement. (92)

Malgré que le risque de développer une LEMP est cumulatif avec le traitement par natalizumab, il est possible de le continuer chez les patients séropositifs, mais cela nécessite des précautions particulières et des stratégies de gestion du risque. Les patients doivent être surveillés de près pour les signes de LEMP, avec des examens cliniques réguliers et des IRM périodiques. L'index des anticorps anti-JCV doit être évalué régulièrement, surtout si cet index est élevé (supérieur à 1.5), car cela indique un risque accru de LEMP. Une option pour réduire ce risque tout en maintenant l'efficacité du traitement est de passer à un schéma de dosage

étendu, avec des perfusions de natalizumab toutes les 6 semaines au lieu de toutes les 4 semaines. La décision de continuer le traitement doit être personnalisée, en tenant compte de l'historique de la maladie, de la réponse au traitement, et des préférences du patient il est donc recommandé de passer à un autre traitement modificateur de la maladie dès que possible si les patients deviennent séropositifs pour les anticorps anti-JCV pendant le traitement.(93)

7.1-2 Autres infections :

En dehors de la LEMP, une variété d'infections a été rapportée dans plusieurs études cliniques et les observations à long terme. Selon l'étude AFFIRM, les infections les plus fréquentes étaient généralement bénignes à modérées, telles que la nasopharyngite, la grippe, et les infections des voies respiratoires supérieures et urinaires. Des infections graves sont également survenues, bien que plus rares, incluant des cas de pneumonie et d'infections urinaires graves allant jusqu'à la septicémie. Selon Butzkueven et al qui a réalisé une étude prospective menée sur une période de 10 ans, a également révélé que les infections constituaient l'effet indésirable grave le plus fréquent, affectant environ 4,1 % des patients. Parmi celles-ci, les cas de pneumonie et de gastro-entérite étaient les plus courants, confirmant la prévalence des infections respiratoires et digestives graves chez les patients sous traitement prolongé par natalizumab.(31,58)

7.2 Réaction d'hypersensibilité et production d'anticorps :

Des réactions d'hypersensibilité ont été observées chez les patients recevant le Natalizumab. Ces réactions liées à l'infusion étaient définies comme tout événement indésirable survenant dans les 2 heures suivant le début d'une infusion. Les symptômes associés à ces réactions peuvent inclure une urticaire, vertiges, fièvre, éruption cutanée, frissons, prurit, nausées, bouffées de chaleur, hypotension, dyspnée, douleur thoracique et aussi des réactions systémiques graves tel que le choc anaphylactique.

Dans les essais cliniques, des réactions à l'infusion ont été observées chez environ 24 % des patients traités par natalizumab, contre 18 % des patients traités par placebo. Environ 2 %

des patients atteints de SEP traités par natalizumab ont présenté une urticaire aiguë, et d'autres réactions d'hypersensibilité ont été observées chez 1 % de ces patients. Dans l'essai AFFIRM, 25 patients recevant du natalizumab ont eu 27 réactions d'hypersensibilité, dont cinq incluaient des réactions anaphylactiques graves.(31)

Pour cette raison, il est crucial de surveiller étroitement les patients pendant toute la durée de la perfusion et pendant une période d'une heure après son achèvement, pour détecter et agir rapidement à toute réaction d'hypersensibilité, le tout pour contribuer à la sécurité du patient. En cas de réaction d'hypersensibilité, il est impératif d'interrompre l'administration du natalizumab et de débuter le traitement adapté à la réaction.

Chez certains patients, le système immunitaire peut identifier le natalizumab comme un antigène exogène et produire des anticorps anti-Natalizumab spécifiques à son encontre. La présence de ces anticorps peut neutraliser l'effet du natalizumab, rendant le traitement moins efficace. De plus plusieurs études suggèrent que les réactions d'hypersensibilité étaient plus fréquentes chez les patients présentant des anticorps anti-natalizumab par rapport à ceux qui n'en avaient pas. Par conséquent, il est important de prendre en compte la possibilité de présence d'anticorps anti-natalizumab chez les patients souffrant de réactions d'hypersensibilité.

Si la présence d'anticorps anti-Natalizumab est suspectée, un test d'anticorps par des tests sériques séquentiels doit être réalisé pour détecter et confirmer leurs présences. Les anticorps identifiés précocement dans le traitement, c'est-à-dire au cours des 6 premiers mois peuvent être de nature transitoire et disparaître avec un traitement continu. Il est donc conseillé de répéter le test trois mois après un résultat initial positif afin de confirmer que ces anticorps sont persistant.

Les patients ayant reçu le natalizumab pour une courte période suivie d'une interruption prolongée de traitement sont à un risque accru de développer des anticorps anti-natalizumab,

et donc développer des réactions d'hypersensibilité lors d'une nouvelle exposition, par rapport à ceux ayant un traitement régulier. Il est donc recommandé de tester la présence d'anticorps chez les patients qui souhaitent reprendre le traitement après interruption. (94)

7.3 Anomalies biologiques :

7.3-1 Lymphopénie et thrombopénie :

Lors de l'utilisation du natalizumab, des perturbations notables dans le profil lymphocytaire peuvent se produire tels que la lymphopénie. En raison de son mécanisme d'action, qui inhibe la migration des lymphocytes T dans le système nerveux central et en bloquant l'interaction entre l'intégrine α4 et ses ligands, le médicament perturbe non seulement le passage des lymphocytes dans le tissu nerveux, mais il peut également affecter les cellules immunitaires dans le sang. La réduction du nombre de globules blancs, en particulier des lymphocytes, compromet le système immunitaire, augmentant ainsi la vulnérabilité aux infections.

Une étude a révélé que le natalizumab induit une lymphopénie, principalement en raison de l'inhibition de la migration des lymphocytes T CD4+ et CD8+ vers les sites d'inflammation dans le système nerveux central. Cette diminution des lymphocytes T est associée à une réduction des réponses immunitaires adaptatives, ce qui peut rendre les patients plus vulnérables aux infections opportunistes.

En ce qui concerne les anomalies hématologiques, des recherches indiquent que le natalizumab peut entraîner des cas de thrombocytopénie, avec des mécanismes suggérés incluant un hypersplénisme ou une consommation accrue de plaquettes en raison d'infections associées. Cette thrombocytopénie est généralement légère mais nécessite une surveillance, car elle peut signaler des complications sous-jacentes, notamment accroître le risque de saignements.

Ce mécanisme souligne l'importance d'une surveillance régulière et attentive des paramètres hématologiques chez les patients sous traitement afin de prévenir des complications potentiellement graves.(95,96)

7.3-2 Atteinte hépatique :

L'hépatotoxicité associée au natalizumab se manifeste généralement par des élévations des enzymes hépatiques notamment les transaminases. Ce phénomène peut être lié à plusieurs mécanismes. Tout d'abord, le natalizumab, en tant qu'anticorps monoclonal, peut induire une réponse immunitaire qui affecte les hépatocytes, entraînant une inflammation hépatique. Bien que ce mécanisme exact ne soit pas totalement élucidé, mais il est supposé que la réduction des lymphocytes T et la modification de la réponse immunitaire locale peuvent entraîner une inflammation hépatique. De plus, la perturbation du système immunitaire, causée par le blocage des intégrines, peut modifier la réponse de l'organisme aux infections ou à d'autres agressions hépatiques. Cela peut favoriser la réactivation de virus hépatiques latents ou l'apparition de lésions dues à des agents infectieux. Il est également possible que la pharmacocinétique du médicament modifie le métabolisme hépatique, entraînant une accumulation de substances toxiques dans l'organisme. En conséquence, une surveillance régulière des enzymes hépatiques est recommandée pour détecter précocement toute anomalie et adapter le traitement si nécessaire.(97)

7.4 Anomalies neurologiques :

Les effets neurologiques associés au natalizumab peuvent inclure une variété de symptômes tels que des céphalées, des vertiges et une fatigue généralisée. Ces effets neurologiques secondaires sont très fréquents retrouvés dans plusieurs essais cliniques et études observationnelles. Ils peuvent résulter de l'inhibition de la migration des lymphocytes dans le système nerveux central, en altérant ainsi la réponse immunitaire normale et entraînant des perturbations neurologiques.

Les céphalées associées à l'utilisation de natalizumab peuvent être liées à plusieurs mécanismes. L'un des principaux est la modulation de l'inflammation et de l'activité immunitaire. En inhibant l'adhésion des lymphocytes T à l'endothélium vasculaire, le natalizumab réduit l'infiltration des cellules immunitaires dans le système nerveux central. Cependant, cette inhibition peut également perturber l'équilibre des cytokines et d'autres médiateurs inflammatoires, potentiellement entraînant des douleurs neuropathiques ou des céphalées par des voies neurogènes. De plus, des variations de la pression intracrânienne liées à des changements dans le volume du liquide céphalorachidien, en réponse à la thérapie immunosuppressive, pourraient contribuer à la survenue de céphalées. Enfin, le stress émotionnel ou physique associé à la gestion d'une maladie chronique comme la sclérose en plaques peut également exacerber ces symptômes.

La fatigue quant à elle aussi a un mécanisme d'action complexe et peut être attribuée à plusieurs facteurs. La modulation du système immunitaire à cause du natalizumab peut affecter la libération de cytokines et de neurotransmetteurs impliqués dans la régulation de l'énergie et du sommeil. Par exemple, des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires, comme le TNF-alpha, sont souvent associés à une sensation de fatigue. De plus, la gestion des symptômes de la sclérose en plaques, combinée à des effets secondaires liés au traitement, comme les troubles du sommeil et l'anxiété, peut contribuer à une fatigue exacerbée. Enfin, le processus de rétablissement et de réparation neuronale, entravé par la maladie, peut également entraîner une fatigue persistante, en faisant de cet effet indésirable un défi multifactoriel pour les patients.(88)

Il est donc essentiel de surveiller ces effets pour garantir une prise en charge adéquate et ajuster le traitement si besoins.

7.5 Anomalies digestives :

Les effets gastro-intestinaux, tels que les nausées et les vomissements, observés chez les patients traités par natalizumab, peuvent être liés à plusieurs mécanismes. Le natalizumab

agit sur le système nerveux entérique, qui est responsable de la régulation des fonctions gastrointestinales.

En inhibant les cellules T, cet anticorps monoclonal peut modifier la réponse immunitaire intestinale, entraînant une inflammation ou une perturbation de l'équilibre microbien intestinal. De plus, l'accumulation de cytokines pro-inflammatoires en réponse à cette inhibition peut stimuler les récepteurs de nausées dans le système nerveux central, augmentant la sensibilité aux nausées.

Ces anomalies digestives peuvent également résulter d'interactions avec d'autres médicaments ou d'une modification du métabolisme des substances dans le tractus gastro-intestinal.(95)

7.6 Autres effets indésirables :

D'autres effets indésirables sont moins fréquents mais peuvent influencer la qualité de vie des patients. La gravité des effets peut varier, certains nécessitant une intervention médicale, tandis que d'autres peuvent être gérés par des ajustements de traitement. Cette variabilité souligne l'importance d'une évaluation attentive et d'un suivi rigoureux des patients sous natalizumab.

Le tableau ci-dessous, présente les réactions indésirables observées dans le cadre des études cliniques, des études de sécurité post-autorisation. Celles-ci sont classées selon la terminologie standardisée de MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) par système d'organes et regroupées selon les fréquences suivantes :

Très fréquent (≥1/10), Fréquent (≥1/100 à <1/10), Peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100), Rare (≥1/10 000 à <1/1 000), Très rare (<1/10 000) et Inconnu (impossible à estimer à partir des données disponibles). Les effets indésirables au sein de chaque catégorie de fréquence sont présentés par ordre de gravité décroissante.(98)

Tableau 9 : Les effets indésirables rencontrés lors de l'utilisation du natalizumab selon leurs fréquences(98)

Classe de système d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Inconnu
Troubles vasculaire		Bouffées de chaleur			
Troubles du système nerveux	Vertiges				
Affection musculosquelettique et du tissu conjonctif	Arthralgies				
Infections	Rhino-pharyngite Infection urinaire	Infection à herpes	LEMP	Herpès ophtalmique	Méningo-encéphalite herpétique, rétinopathie herpétiques nécrosante
Troubles du système immunitaire		Hyper-sensibilité	Réaction anaphylactique, SIRI		
Trouble hématologiques et lymphatique	Anémie		Thrombopénie PTI Éosinophilie	Anémie hémolytique, Globules rouges nucléés	
Trouble hépatobiliaires	Cytolyse hépatique			Hyperbilirubin émie	Lésion hépatique
Intoxications et complications liées à l'infusion			Réactions liées à la perfusion		
Troubles respiratoire, thoraciques et médiastinaux			Dyspnée		
Troubles gastro-intestinaux	Nausée		Vomissements		
Affections générales et anomalies au site d'injection	Fatigue	Pyrexie, Frissons, Réaction au site de perfusion, Réaction au site d'injection	Œdème facial		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, Éruption cutanée, Urticaire			Œdème de Quincke	

MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities ; LEMP : leucoencéphalopathie multifocale progressive ; SIRI : Syndrome inflammatoire de reconstitution immune

8. Modalité de transition vers le natalizumab :

Lors du passage d'un traitement antérieur au Natalizumab, certaines considérations sont essentielles pour assurer la sécurité et l'efficacité du nouveau traitement. Pour les patients traités par l'acétate de glatiramère ou l'interféron bêta, il n'est pas nécessaire d'attendre une fenêtre thérapeutique pour passer au natalizumab, à condition que l'évaluation pré-thérapeutique soit normale. Cela signifie que, si l'état du patient est stable après l'examen, le changement peut se faire directement, sans délai.

Dans le cas du fumarate de diméthyle, le passage au natalizumab est envisagé lorsque les taux de lymphocytes se normalisent ($\geq 1000/mm^3$). Cependant, si le taux de lymphocytes est légèrement bas mais supérieur à $800/mm^3$ la décision de switcher est prise lors des discussions au sein d'une équipe multidisciplinaire. Cela souligne l'importance de surveiller ces taux en raison des effets immunosuppresseurs du fumarate de diméthyle.

Pour le Tériflunomide, un protocole d'élimination accélérée doit être suivi avant le passage au natalizumab. Étant donné que cette molécule a une longue demi-vie, une élimination rapide garantit que le médicament est suffisamment évacué avant de commencer le natalizumab, afin d'éviter les effets cumulés des deux traitements.

Quant au Fingolimod, le passage au natalizumab nécessite une évaluation pré-thérapeutique normale ou un délai d'un mois. Cette précaution s'explique par l'effet du Fingolimod sur les lymphocytes, qui doivent retrouver des niveaux normaux avant la transition vers un autre traitement immunomodulateur.

Pour les patients sous Ocrelizumab, un délai de 3 mois est requis avant de passer au natalizumab. L'Ocrelizumab ayant un effet de déplétion des lymphocytes B, cette période d'attente permet d'éviter une immunosuppression excessive et de réduire le risque d'infections.

Ainsi, la transition vers le Natalizumab nécessite une gestion rigoureuse avec une évaluation minutieuse des effets des traitements antérieurs, le tout en respectant les délais, la durée de leurs élimination appropriés et en utilisant un jugement clinique pour éviter une immunosuppression excessive à cause des interactions entre les traitements et garantir une reprise efficace du contrôle de la maladie.(18)

9. Modalité d'arrêt du natalizumab :

Les principales raisons d'arrêt du traitement par Natalizumab incluent le risque accru de leucoencéphalopathie multifocale progressive, ainsi que l'apparition d'effets secondaires graves comme des infections ou des réactions allergiques. Lors de l'arrêt brutal du traitement il existe un risque élevé de réactivation de la sclérose en plaques, ce qui entraine des rechutes cliniques ainsi que l'apparition de nouvelles lésions sur l'IRM. Cette réactivation survient généralement autour de huit semaines après l'arrêt du Natalizumab. Pour contrer cette réactivation et réduire le risque de rechute après l'arrêt du traitement, des études recommandent de transitionner vers à un autre traitement de fond, tel que le Fingolimod, après une période de Wash out de quatre semaines, cette période est suffisamment longue pour permettre au Natalizumab de quitter le système du patient, tout en étant assez courte pour éviter une période prolongée sans immunosuppression. Le Fingolimod agit alors pour maintenir l'immunosuppression et ainsi prévenir la recrudescence des symptômes et des nouvelles lésions. (99)

Une autre étude a montré que la transition de Natalizumab au diméthylfumarate (DMT), avec une durée de Wash out post natalizumab relativement courte moins de 12 semaines , est associé à un risque de rechute diminué .Cette approche semble minimiser les risques de réactivation de la maladie chez les patients ayant une activité modérée avant le traitement par natalizumab ,cependant, les patients ayant présenté une forte activité de la maladie avant ou pendant le traitement par natalizumab restent à risque plus élevé de rechute même après une courte période de Wash-out. (100,101)

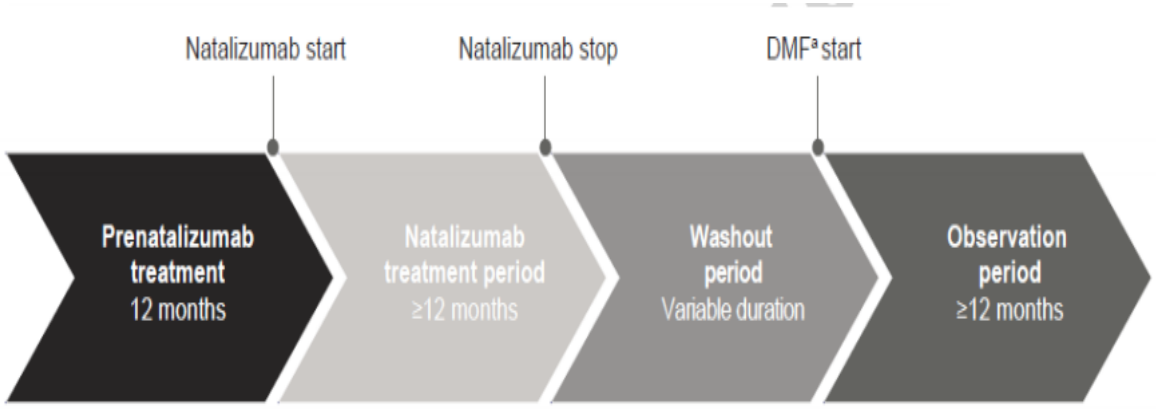


Figure 51 : Chronologie de la transition thérapeutique du Natalizumab au Diméthylfumarate (DMF) chez les patients atteints de SEP.

10. Natalizumab et grossesse :

Pendant la grossesse, la pharmacocinétique du natalizumab reste relativement stable malgré les changements physiologiques significatifs, tels que l'augmentation du volume sanguin et de la masse corporelle.

En effet deux études prospectives, qui ont évalué la pharmacocinétique du natalizumab lors de la grossesse, montrent que les concentrations sériques du natalizumab pendant la grossesse sont généralement similaires à celles observées avant la grossesse, avec seulement une légère diminution dans certains cas. Cela suggère que, bien que des ajustements mineurs de la dose puissent être nécessaires pour maintenir une exposition thérapeutique optimale, le médicament conserve globalement son efficacité. Toutefois, comme le natalizumab traverse la barrière placentaire, il est important de surveiller les effets potentiels sur le fœtus.(102)

D'après l'étude menée par Thiel et al., portant sur une cohorte de 350 grossesses chez des femmes atteintes de sclérose en plaques récurrente-rémittente traitées par natalizumab, les résultats ont révélé des effets contrastés sur la santé maternelle et néonatale. Les femmes ayant poursuivi le natalizumab au-delà du premier trimestre, en particulier après la 30e semaine de grossesse ont connu une réduction importante de leur risque de rechute et de

progression du handicap, tant pendant la grossesse que durant l'année qui a suivi l'accouchement. En effet, seulement 5,9 % des femmes ayant maintenu le traitement ont présenté une rechute pendant la grossesse, contre 32,4 % de celles qui l'avaient arrêté après le premier trimestre.

Les rechutes post-partum, souvent redoutées, étaient également moins fréquentes dans le groupe ayant poursuivi le traitement, en particulier lorsque le natalizumab était réintroduit dans les 28 jours suivant l'accouchement.

Cependant, cette protection pour la mère s'est accompagnée d'un risque accru d'anomalies hématologiques chez les nouveau-nés, telles que l'anémie et la thrombocytopénie, observées chez 67,1 % des nourrissons exposés au traitement après la 30e semaine. Bien que ces anomalies soient souvent réversibles et modérées, elles nécessitent une surveillance néonatale attentive.(103)

Bien que la grossesse tende naturellement à réduire l'activité inflammatoire chez les femmes atteintes de SEP, les patientes sous natalizumab avec une maladie hautement active continuent de présenter un risque accru de rechutes en cas d'arrêt du traitement. De ce fait, la gestion de ce traitement pendant la grossesse pose un dilemme clinique, car interrompre le natalizumab peut entraîner des exacerbations sévères de la maladie, tandis que le maintenir au-delà du premier trimestre est associé à des anomalies hématologiques chez les nouveau-nés, telles que l'anémie et la thrombocytopénie. Ainsi, l'introduction du natalizumab pendant la grossesse nécessite une évaluation minutieuse du rapport bénéfice risque, afin d'assurer à la fois la protection de la mère contre les rechutes et la réduction des risques pour le fœtus.(104)

11. Natalizumab et enfant :

Le natalizumab est une option thérapeutique de haute efficacité pour les enfants atteints de SEP très active, bien que son utilisation ne soit pas encore officiellement approuvée pour cette population.

Plusieurs études rétrospectives observationnelles menées chez des enfants atteints de sclérose en plaques, ont montré que le natalizumab diminue considérablement le taux de rechutes chez les enfants, avec des taux de rechute annuels variant entre 0,00 et 0,4, soit une amélioration notable comparé à d'autres traitements comme l'interféron β.

Malgré ces résultats encourageants, l'utilisation du natalizumab chez les enfants reste limitée en raison de l'absence de données provenant d'essais cliniques de phase III dans cette population. Par conséquent, son administration est généralement réservée aux cas sévères ou aux patients présentant une réponse insuffisante aux autres traitements disponibles et approuvés .(105)

12. Natalizumab et vaccination :

La vaccination joue un rôle crucial dans la gestion de la SEP et des patients sous traitements immunosuppresseurs tels que le natalizumab. Cependant, en modifiant la réponse immunitaire, le natalizumab augmente également le risque d'infections opportunistes, telles que la leucoencéphalopathie multifocale progressive. La vaccination constitue donc une stratégie essentielle pour prévenir ces infections. Bien que les vaccins inactivés soient généralement considérés comme sûrs chez les patients sous natalizumab, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués. (106)

Les effets du natalizumab sur la réponse vaccinale ont été étudiés à travers plusieurs essais. Une étude précoce sur 17 patients SEP sous natalizumab et 10 témoins a montré des titres d'anticorps moyens similaires contre la grippe A et B, bien que les titres pour la grippe A aient été légèrement inférieurs chez les patients sous natalizumab, sans signification statistique.(107)

Une autre étude randomisée et contrôlée a révélé une proportion inférieure de réponses immunitaires au toxoïde tétanique et au néoantigène KLH (Keyhole Limpet Hemocyanin) chez les patients traités par natalizumab, sans différence statistiquement significative. (108)

De plus, une étude sur le vaccin contre la grippe H1N1a montré que seulement 23,5 % des patients sous natalizumab avaient atteint des titres séro-protecteurs, contre 43,5 % des témoins. (109)

Deux autres études ont confirmé une réponse vaccinale insuffisante chez une proportion significative de patients sous natalizumab, en particulier pour les antigènes de la grippe H3N2 et B, par rapport aux témoins et aux patients sous bêta-interféron.(110,111)

Malgré que l'efficacité de certains vaccins puisse être réduite par le natalizumab, plusieurs études ont démontré que les patients sous natalizumab développent des réponses immunitaires adéquates aux vaccins contre la grippe et le tétanos, comparables à celles des individus sains. Il est donc recommandé d'administrer les vaccinations avant le début du traitement immunosuppresseur ou pendant des périodes spécifiques pour garantir une protection optimale.(106)

13. Natalizumab et COVID-19 :

Durant la pandémie de COVID-19, la gestion du natalizumab chez les patients atteints de sclérose en plaques a dû être adaptée pour minimiser les risques d'exposition au virus tout en assurant la continuité des traitements. L'introduction de l'injection sous-cutanée du natalizumab a apporté une solution pratique et flexible pour les patients.

L'efficacité de la voie sous-cutanée a été jugée comparable à celle de la voie intraveineuse, avec des profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques similaires. Deux essais clinique REFINE et DELIVER ont montré que la concentration sérique de natalizumab et la saturation en α4-intégrine étaient maintenues à des niveaux comparables entre les deux méthodes d'administration. (112,113)

L'introduction de l'injection sous-cutanée du natalizumab a apporté une solution pratique et flexible pour les patients, permettant de réduire les visites en centre d'infusion, car ces injections peuvent être réalisées en ambulatoire, voire à domicile. Avec la pandémie de COVID-19, il était crucial de minimiser les visites dans les centres de santé pour limiter l'exposition au virus SARS-CoV-2. La voie sous-cutanée, en plus d'offrir une injection plus rapide que la perfusion intraveineuse, a également réduit le besoin de longues périodes d'observation post-injection, rendant le traitement plus sûr et plus accessible en période de crise sanitaire.(114)

En ce qui concerne l'impact du natalizumab chez les patients infectés par la COVID-19, et selon les données disponibles actuellement, bien qu'il influence la réponse immunitaire, il n'entraîne pas nécessairement un risque accru de développer des formes graves de la maladie.

Une étude rétrospective de Louapre et al , dont l'objectif principal était d'identifier les facteurs de risque associés à la gravité de la COVID-19 chez les patients atteints de SEP sous traitement, a démontré que le natalizumab n'a pas été associé à un risque accru de forme sévère de COVID-19.(115)

Une autre étude rétrospective de Sormani et al, qui a évalué l'impact des traitements de fonds sur la gravité de la COVID-19 chez les patients atteints de sclérose en plaques, a montré que les traitements anti-CD20, tels que l'Ocrelizumab et le rituximab, sont associés à un risque significativement accru de formes graves de COVID-19. Ce risque est attribué à l'effet immunosuppresseur de ces thérapies, qui ciblent les cellules B, altérant la capacité du système immunitaire à monter une réponse adéquate contre le virus. En revanche, le natalizumab, qui agit principalement en bloquant la migration des cellules immunitaires vers le système nerveux central, n'a pas montré de lien statistiquement significatif avec une augmentation de la gravité de la COVID-19 .(116)

En conclusion, les patients traités par natalizumab qui contractent la COVID-19 ne semblent pas être exposés à un risque accru de complications sévères, contrairement à certains immunosuppresseurs. Toutefois, il est recommandé de surveiller étroitement ces patients pour évaluer l'évolution de la maladie.

En ce qui concerne la vaccination contre la COVID-19 pour les patients traités par natalizumab, il est crucial de souligner que les personnes atteintes de SEP devraient être vaccinées contre le virus. Bien que l'efficacité des vaccins puisse être réduite chez les patients sous traitements immunosuppresseurs comme le natalizumab, les bénéfices de la vaccination surpassent les risques potentiels. Les recommandations indiquent que les patients sous natalizumab ne doivent pas retarder leur traitement pour recevoir le vaccin, et il est parfois conseillé d'administrer une deuxième dose en cas de réponse vaccinale insuffisante.(117)

Selon une étude observationnelle portant sur des patients atteints de sclérose en plaques traités par natalizumab, la réponse immunitaire au vaccin contre la COVID-19 était favorable. Les participants ont généré des anticorps de type immunoglobuline G dirigés contre le domaine de liaison au récepteur du SARS-CoV-2 détectables dès la 8éme semaines après la vaccination, et bien que les niveaux aient diminué au fil du temps, ces anticorps étaient toujours présents jusqu'à la 36éme semaines post-vaccination. Parallèlement à cette réponse humorale, les patients ont également présenté une réponse cellulaire robuste via l'activation des cellules T spécifiques au virus. Ces résultats suggèrent que le traitement par natalizumab n'altère pas la capacité à développer une réponse immunitaire efficace au vaccin à ARNm contre la COVID-19.(118)

14. Coût et efficacité :

Le natalizumab, reconnu pour son efficacité à réduire les poussées et ralentir la progression de la SEP, suscite des interrogations en raison de son coût élevé, notamment concernant son rapport coût-efficacité comparé à d'autres traitements disponibles. L'évaluation économique des traitements est cruciale pour orienter les décisions cliniques,

surtout dans le cadre de pathologies chroniques comme la SEP, qui nécessitent des traitements à long terme.

Dans le cadre d'une revue systématique des études de coût-efficacité menée sur les thérapies modifiant l'évolution de la sclérose en plaques récurrente-rémittente, le natalizumab a fait l'objet de plusieurs analyses comparatives visant à évaluer son rapport coût-efficacité par rapport à d'autres traitements. Ces analyses se sont concentrées sur les thérapies de deuxième et troisième ligne, où les médicaments sont généralement plus coûteux mais aussi potentiellement plus efficaces.

Une étude a démontré que le natalizumab présentait un meilleur rapport coût-efficacité que le Fingolimod en deuxième ligne, tandis qu'en troisième ligne, l'Alemtuzumab s'est avéré plus efficace que le natalizumab sur le plan économique.

Les résultats de ces différentes études sont fondés sur l'analyse de l'ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio), qui permet de calculer le rapport entre les coûts supplémentaires et les bénéfices en termes de qualité de vie ajustée pour chaque traitement. Cependant, ces études révèlent une grande variabilité, notamment en raison des modèles économiques employés, des horizons temporels et des comparateurs utilisés. Cette hétérogénéité rend difficile l'identification d'une thérapie universellement coût-efficace, et souligne l'importance d'adapter les recommandations en fonction des contextes spécifiques et des ressources disponibles.(119)

Selon une autre revue systématique plus récente, qui a analysé le coût-efficacité des traitements de fond dans la SEP-RR, le natalizumab se distingue comme une option particulièrement rentable, notamment pour les patients ayant une réponse insuffisante aux traitements de première ligne. Le natalizumab a démontré des bénéfices significatifs en termes de qualité de vie ajustée par rapport aux années, tout en réduisant les coûts globaux des soins.

Une étude britannique a révélé que le natalizumab surpassait le Fingolimod en termes de rapport coût-efficacité, en réduisant davantage le taux de rechute et en offrant une amélioration clinique plus prononcée.

Par ailleurs, une étude réalisée en Italie a montré que l'escalade précoce vers le natalizumab chez les patients non répondeurs aux immunomodulateurs offrait des avantages économiques et cliniques supérieurs par rapport à un simple changement d'immunomodulateur.

En Colombie, le natalizumab a également surpassé le Fingolimod en étant plus rentable pour les patients atteints de SEP hautement active, avec des coûts inférieurs et une qualité de vie plus élevés. Toute fois bien que d'autres traitements comme l'Alemtuzumab et l'Ocrelizumab présentent des bénéfices cliniques similaires, ils sont associés à des coûts plus élevés.(120)

Ainsi, bien que des alternatives existent, le natalizumab représente une option thérapeutique particulièrement compétitive en raison de son équilibre entre coût et amélioration significative de la qualité de vie des patients. Cela en fait un choix attractif dans les stratégies de traitement pour les formes actives de la SEP, surtout dans les contextes où le rapport coût-efficacité est un facteur déterminant dans la prise de décision thérapeutique.

15. Biosimilaire :

Le PB006, commercialisé sous le nom de Tyruko ®, est le premier biosimilaire du natalizumab, un anticorps monoclonal utilisé principalement pour le traitement de la sclérose en plaques récurrente-rémittente. Ce médicament a été conçu pour offrir une alternative efficace au natalizumab de référence, avec des caractéristiques similaires en termes de structure, de mécanisme d'action, d'efficacité et de sécurité. Son approbation représente une avancée importante dans la gestion des maladies auto-immunes, offrant aux patients une option supplémentaire dans le cadre de leur traitement.(121)

Les études pharmacologiques ont montré que le PB006 possède des propriétés physicochimiques et pharmacodynamiques quasi identiques à celles du natalizumab de référence. Un essai clinique randomisé en double aveugle a confirmé cette similarité, démontrant une équivalence pharmacocinétique entre PB006 et le natalizumab de référence provenant des États-Unis et de l'Union européenne. De plus, l'essai de phase III ANTELOPE, mené chez des patients atteints de SEP-RR, a prouvé que le PB006 était aussi efficace que son équivalent de référence en ce qui concerne la réduction des nouvelles lésions cérébrales actives, avec un profil de sécurité et d'immunogénicité similaire.(62,122)

Les résultats cliniques ont également révélé que le PB006 était bien toléré, avec un profil de sécurité comparable à celui du natalizumab de référence. Les effets secondaires les plus courants étaient des infections et des troubles du système nerveux, sans différences significatives entre les groupes traités. De plus, le PB006 a démontré une immunogénicité similaire, avec un faible risque d'anticorps neutralisants, même lors du passage du natalizumab de référence au PB006. Cette équivalence sur le plan de la tolérance et de la sécurité positionne le PB006 comme une alternative fiable pour les patients atteints de SEP-RR.(121)

Forces et limites :

La force de notre étude se résumait en étant :

- Il s'agit, à notre connaissance, de l'une des premières études au niveau national à s'intéresser à ce traitement innovant.
- Permettant d'évaluer nos pratiques en conditions réelles de prescription.

Elle comportait néanmoins quelques limites :

- Il s'agit d'une étude rétrospective, susceptible d'être affectée par un biais de sélection.
- Nous ne disposions pas systématiquement d'une IRM cérébrale réalisée au moins six mois après l'initiation du traitement par Natalizumab. Soit en raison de la demande croissante d'IRM, les délais pour obtenir ces examens étaient souvent prolongés ou par manque de moyens des patients.
- Une autre limitation réside dans la taille réduite de l'échantillon de patients traités par Natalizumab ainsi que dans la durée de suivi relativement courte.
- Enfin, nous n’avions pas réalisé de comparaison entre deux bras.

RECOMMANDATION

A l'issue de notre travail, nous nous permettons de proposer des recommandations/ perspectives qui semblent pertinentes. Nous devons :

- **Mettre en place des essais cliniques randomisés à double bras et en double aveugle** afin de confirmer l'efficacité du Natalizumab et d'écarter tout effet placebo.
- **Réaliser des études comparatives rigoureuses** entre le Natalizumab et d'autres traitements de deuxième ligne, tels que le Fingolimod, l'Ocrelizumab ou le Rituximab, afin de définir leur efficacité respective dans la prise en charge des formes actives de la SEP.
- **Évaluer le risque cumulatif à long terme** : Effectuer des études longitudinales pour mieux comprendre le profil de sécurité à long terme du Natalizumab, notamment le risque cumulatif de développer des infections opportunistes comme la LEMP chez les patients traités au-delà de 2 ans.
- **Encourager l'utilisation du Natalizumab en première ligne** chez les patients présentant une forme très active de SEP, après évaluation du profil de sécurité et de la balance bénéfices/risques.
- **Renforcer la collaboration** entre neurologues, radiologues, immunologistes et infectiologues pour offrir une prise en charge holistique des patients sous Natalizumab.
- **Mettre en place un suivi clinique et paraclinique strict**, grâce à des stratégies de réévaluation périodique comprenant des tests sérologiques réguliers pour le virus JC ainsi que des IRM fréquentes pour détecter précocement toute suspicion de LEMP.
- **Gestion du risque d'anticorps neutralisants** : Recommander la surveillance régulière de l'apparition d'anticorps neutralisants contre le Natalizumab, afin de détecter une éventuelle perte d'efficacité et de pouvoir ajuster le traitement en conséquence.

- **Améliorer l'information et l'éducation des patients** en leur fournissant des explications claires et détaillées sur les avantages et les risques associés au Natalizumab, notamment en ce qui concerne le risque de LEMP, tout en soulignant l'importance d'un suivi médical rigoureux pour garantir une prise en charge optimale.

CONCLUSION

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire chronique qui affecte le système nerveux central, causant des dommages à la myéline, la gaine protectrice des fibres nerveuses. Cette démyélinisation entraîne des interruptions dans la transmission de l'influx nerveux et une dégénérescence axonale.

La SEP est une maladie hétérogène, avec une grande variabilité en termes de manifestations cliniques, de vitesse de progression et de pronostic fonctionnel des patients. Elle se manifeste souvent par des épisodes de poussées inflammatoires suivies de phases de rémission plus ou moins complètes. Cependant, dans les formes plus agressives de la maladie, les poussées peuvent être fréquentes, entraînant une aggravation rapide du handicap. Le diagnostic de la SEP repose sur l'observation clinique et les examens paracliniques, notamment les imageries par résonance magnétique, afin de démontrer une dissémination spatiale et temporelle des lésions dans le SNC.

Bien qu'il n'existe pas encore de traitement curatif pour la SEP, des avancées significatives ont été réalisées dans le développement de traitements capables de modifier le cours de la maladie.

Parmi ces traitements, le natalizumab, un anticorps monoclonal humanisé, qui cible les cellules immunitaires responsables de l'inflammation en bloquant leur passage à travers la barrière hémato-encéphalique. Cette action spécifique permet non seulement de réduire la fréquence des poussées cliniques, mais aussi de diminuer la formation de nouvelles lésions visibles à l'IRM, tout en ralentissant la progression du handicap neurologique chiffré par le score de l'EDSS.

Plusieurs études cliniques ont montré que le natalizumab est particulièrement efficace chez les patients dont la maladie présente une forte activité, avec une réduction de plus de 60% des poussées annuelles et une diminution significative des lésions actives détectées à l'IRM. De plus, il semble améliorer la qualité de vie des patients avec un rapport coût-efficacité

plus élevée que les autres traitements immunomodulateurs. Toutefois, l'administration du natalizumab, qui se fait essentiellement par perfusion intraveineuse toutes les quatre semaines, n'est pas sans risques.

Parmi ces risques, on retrouve notamment le développement d'une infection rare mais grave appelée leucoencéphalopathie multifocale progressive. Par conséquent, le choix de ce traitement doit être soigneusement pesé en fonction de l'activité de la maladie, des facteurs de risque individuels, ainsi que les préférences du patient.

En effet, le choix d'utilisation du natalizumab dans le traitement de la SEP repose sur plusieurs critères, notamment la sévérité de la maladie, le profil de risque du patient et les préférences individuelles. Certains patients, confrontés à une maladie particulièrement active et ne répondant pas bien à d'autres traitements, peuvent bénéficier considérablement de l'efficacité supérieure du natalizumab. Toutefois, le traitement est généralement réservé à des patients présentant une forme récurrente-rémittente active, et nécessite une évaluation rigoureuse de la balance bénéfice-risque en raison des complications potentielles.

En dépit des risques, l'introduction du natalizumab a considérablement transformé la prise en charge de la SEP, permettant aux patients souffrant de formes sévères de la maladie d'accéder à un traitement hautement efficace.

Les avancées continues dans le suivi des patients, couplées à une meilleure compréhension des risques infectieux comme la LEMP, ont permis d'affiner l'utilisation de ce médicament. Aujourd'hui, le natalizumab est l'un des piliers des traitements de deuxième ligne dans la SEP active, et il fait partie d'un arsenal thérapeutique de plus en plus varié qui permet de mieux personnaliser les soins en fonction des besoins spécifiques de chaque patient.

Cette approche individualisée, qui tient compte non seulement de l'activité de la maladie mais aussi des attentes du patient en matière de tolérance au traitement et de qualité de vie, s'inscrit dans une prise en charge plus globale et multidisciplinaire de la SEP.

RÉSUMÉ

RÉSUMÉ

Introduction : La sclérose en plaques est une maladie neurologique chronique et invalidante, constituant la principale cause non traumatique de handicap moteur acquis chez les jeunes adultes. L'arsenal thérapeutique continue de s'étoffer, en particulier grâce à l'introduction de nouvelles molécules offrant une efficacité accrue et une meilleure tolérance. Ces avancées promettent d'améliorer, à terme, les stratégies de prise en charge thérapeutique.

Objectif : Evaluer les particularités cliniques, radiologiques et évolutives des patients atteints de la sclérose en plaques, ayant nécessité la mise sous Natalizumab.

Matériels et Méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive s'intéressant aux aspects cliniques, biologiques, radiologiques et évolutives de patients présentant une sclérose en plaques, ayant eu recours à un traitement par Natalizumab durant 6 mois, colligés dans le service de neurologie du CHU Mohamed VI de Marrakech sur une période de 6 ans, s'étalant du mois de janvier 2018 au mois de juillet 2024.

Résultats : Le nombre de patients correspondants aux critères d'inclusion retenus, était de 26 patients, dont 85% étaient de sexe féminin. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 29 ans, tandis que l'âge de début du natalizumab était de 32,7 ans. Les signes fonctionnels inauguraux étaient dominés par le déficit moteur (100%), suivi par l'atteinte cérébelleuse (88,4%). Par ailleurs, la forme évolutive majoritaire était la sclérose en plaques rémittente - récurrente avec 85% de nos patients, suivie de la forme secondairement progressive avec 15%. A 6 mois de traitement, il existait une réduction significative du nombre de poussées et du score du handicap EDSS, dans notre population. De plus, 85 % des patients présentaient une réduction de la charge lésionnelle à l'IRM après 6 mois. Aucun effet secondaire n'a été retrouvé dans notre sous-groupe.

Summary

Introduction: Multiple Sclerosis is a chronic and disabling neurological disease and is the leading non-traumatic cause of acquired motor disability in young adults. The therapeutic arsenal continues to expand, particularly with the introduction of new molecules offering greater efficacy and improved tolerance. These advancements are expected to enhance therapeutic management strategies in the long term.

Objective: To evaluate the clinical, radiological, and disease progression characteristics of multiple sclerosis patients who required treatment with Natalizumab.

Materials and Methods: This was a retrospective descriptive study focusing on the clinical, biological, radiological, and disease progression aspects of multiple sclerosis patients who received Natalizumab treatment for 6 months. The data was collected from the neurology department at the Mohamed VI University Hospital in Marrakech over a 6-year period, from January 2018 to July 2024.

Results: The number of patients who met the inclusion criteria was 26, of whom 85% were female. The average age at diagnosis was 29 years, while the average age at the start of Natalizumab treatment was 32.7 years. The initial presenting symptoms were predominantly motor deficits (100%), followed by cerebellar involvement (88.4%). Furthermore, the most common form of the disease was relapsing-remitting multiple sclerosis, accounting for 85% of cases, followed by secondary progressive multiple sclerosis in 15% of cases. After 6 months of treatment, there was a significant reduction in the number of relapses and in the EDSS disability score among our patients. Additionally, 85% of patients showed a reduction in lesion burden on MRI after 6 months. No adverse effects were reported in this subgroup.

ملخص

المقدمة :التصلب اللويحي هو مرض عصبي التهابي مزمن ومُعيق، يُعتبر السبب الرئيسي غير المرتبط بالإصابات المباشرة للإعاقة الحركية المكتسبة لدى الشباب. يستمر التوسع في الخيارات العلاجية، لا سيما مع إدخال جزيئات جديدة تتميز بفعالية متزايدة وتحمّل أفضل من المتوقع أن تساهم هذه التطورات، على المدى الطويل، في تحسين استراتيجيات العلاج.

الهدف :تقييم الخصائص السريرية والشعاعية وتطور المرض لدى المرضى المصابين بالتصلب اللويحي، الذين استدعت حالتهم استخدام علاج بالناتاليزوماب.

المواد والطرق :كانت هذه دراسة وصفية استعادية تركزت على الجوانب السريرية والبيولوجية والشعاعية وتطور المرض لدى مرضى التصلب اللويحي الذين تلقوا علاجًا بالناتاليزوماب لمدة 6 أشهر. وقد تم جمع البيانات ومتابعة المرضى في قسم الأعصاب بالمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش على مدى 6 سنوات، من يناير 2019 حتى يوليوز 2024.

النتائج :بلغ عدد المرضى الذين استوفوا معايير الإدراج 26 مريضًا، 85% منهم كانوا من الإناث، كان متوسط العمر عند التشخيص 29 سنة، بينما كان متوسط العمر عند بدء العلاج بالناتاليزوماب 32.7 سنة وكانت الأعراض الوظيفية الافتتاحية مهيمنة بالعجز الحركي (100%)، يليها التأثر المخيخي (88.4%)، بالإضافة إلى ذلك، كانت أغلب الحالات من نوع التصلب اللويحي الانتكاسي المتكرر بنسبة 85% من مرضانا، تلتها الحالات المتطورة تدريجياً بنسبة 15%. بعد 6 أشهر من العلاج، لوحظ انخفاض كبير في عدد النوبات وفي درجة الإعاقة (EDSS)لدى المرضى علاوة على ذلك، أظهر 85% من المرضى انخفاضًا في الحمل الآفاتي بالرنين المغناطيسي بعد 6 أشهر. لم تُسجل أي آثار جانبية لدى هذه المجموعة الفرعية.

ANNEXES

ANNEXE 1 :

Fiche d'exploitation

Place du Natalizumab dans le traitement de la sclérose en plaques

I. IDENTITE :

- Nom : Pré nom :
- IP : AH :
- Sexe : M □ F □
- Age :
- Adresse :
- Téléphone :
- Etat matrimonial : Célibataire □ Marié(e) □ Divorcé(e) □ Veuf(ve) □
- Nombre d'enfant :
- Profession : Sans profession □ Actif □ Arrêt de travail □
- Couverture sanitaire : Non □ Oui □ , laquelle ? :

II. ANTECEDENTS:

- Antécédents médicaux :

- Diabète : Oui □ Non □
- Maladies cardiovasculaires : Oui □ Non □
- Affections respiratoires : Oui □ Non □
- Affections neurologiques : Oui □ Non □
- Allergie : Oui □ Non □
- Maladies de système : Oui □ Non □
- Autres : Oui □ Non □
- Habitudes toxiques :
+ Tabac : Oui □ Non □
+ Alcool : Oui □ Non □
+ Cannabis : Oui □ Non □
+ Drogues : Oui □ Non □

- Antécédents chirurgicaux : Oui □ Non □
- Antécédents gynéco-obstétricaux :

- Contraception : Oui □ Non □
- Autres : Oui □ Non □

- Antécédents familiaux :

- Consanguinité : Oui □ Non □
- ATCD de SEP : Oui □ Non □
- Affection auto-immune : Oui □ Non □
- Autres : Oui □ Non □

III. CONTEXTE CLINIQUE :

- Age lors du diagnostic de la sclérose en plaques :
- Symptômes révélateurs :

- Troubles moteurs : Hémiparésie □ Tétraparésie □ Paraparésie □
- Baisse de l'acuité visuelle : Oui □ Non □
- Troubles sensitifs : Oui □ Non □
- Atteinte des nerfs crâniens : Oui □ Non □
- Atteinte cérébelleuse : Oui □ Non □
- Vertiges : Oui □ Non □
- Troubles sphinctériens : Oui □ Non □
- Troubles sexuels : Oui □ Non □
- Autres : Oui □ Non □

- Forme clinique : Rémittente □ Secondairement progressive □ Primaire progressive □
- Nombre de poussées avant le début du traitement par Natalizumab :
- La symptomatologie avant le début du traitement par Natalizumab :

- Troubles moteurs : Hémiparésie □ Tétraparésie □ Paraparésie □
- Baisse de l'acuité visuelle : Oui □ Non □
- Troubles sensitifs : Oui □ Non □
- Atteinte des nerfs crâniens : Oui □ Non □
- Atteinte cérébelleuse : Oui □ Non □
- Vertiges : Oui □ Non □
- Troubles sphinctériens : Oui □ Non □
- Troubles sexuels : Oui □ Non □
- Autres : Oui □ Non □

- Conclusion de l'examen neurologique complet (syndrome) :

- Syndrome pyramidal : Oui □ Non □
- Syndrome cérébelleux : Oui □ Non □
- Syndrome vestibulaire : Oui □ Non □

- Syndrome ataxo-spasmodique : Oui □ Non □
- Syndrome cordonal postérieur : Oui □ Non □
- Névrite optique rétro-bulbaire : Oui □ Non □
- Atteinte du tronc cérébral : Oui □ Non □
- Atteinte médullaire : Oui □ Non □

- Degré de l'handicap EDSS au début du traitement par Natalizumab :

IV. EXAMENS PARA-CLINIQUES :

- IRM avant le début du traitement par Natalizumab:

Normale : Oui □ Non □

- Si IRM anomale :

+ Quantifier la charge lésionnelle : Faible □ Moyenne □ Importante □

+ Topographie des lésions : Sus-tentorielle □ Sous tentorielle □ Moelle épinière □

+ Présence d'atrophie : Oui □ Non □

+ Prise de contraste des lésions : Oui □ Non □

- Ponction lombaire :

Normale : Oui □ Non □

- Si PL anormale : Caractéristiques :

- Présence de bandes oligoclonales : Oui □ Non □

- PEV : Normaux □ Anormaux □ Non faits □

V. TRAITEMENT :

- Type de traitement déjà reçu :

- Traitement de première ligne :

+ Interférons bêta : Avonex® □ Rebif® □ Bétaféron® □ Extavia® □ Plegridy® □

+ Acétate de glatiramère Copaxone® □

+ Tériflunomide Aubagio® □

· Hors AMM :

Azathioprine Imurel® □

Mycophénolate mofétil CellCept® □ Methotrexate® □

- Traitement de seconde ligne :

Natalizumab Tysabri® □ Fingolimod Gilenya® □ Alemtuzumab Lemtrada® □

Ocrelizumab Ocrevus® □ Dacilizumab Zinbryta® □

- Traitement de troisième ligne :

Mitoxantrone Elsep® □, Novantrone® □

- Hors AMM : Cyclophosphamide Endoxan ® □
    - Mise sous Natalizumab :

- En 1ère intention : Oui □, pourquoi ? :

- Notion de changement du traitement : Oui □ Non □

+ Si oui, pourquoi ?

Augmentation des poussées □

Changement de la forme de la SEP □

Augmentation de la charge lésionnelle □

Intolérance au traitement □

Modalités du traitement □

Couverture sanitaire □

Désir du patient □

VI. EVOLUTION SOUS NATALIZUMAB :

- Durée de la maladie avant le traitement par Natalizumab :
- Durée du traitement par Natalizumab :
- Effets secondaires :

- Décès : Oui □ Non □
- Infections : Oui □ Non □
- Neutropénie : Oui □ Non □
- Fausse couche : Oui □ Non □
- LEMP : Oui □ Non □
- Autres : Oui □ Non □

- Nombre de poussées après 6 mois de traitement :
- Type de poussées :
- Degré de l'handicap EDSS durant 6 mois sous Natalizumab :

- Après 1 mois du traitement :
- Après 2 mois du traitement :
- Après 3 mois du traitement :
- Après 4 mois du traitement :
- Après 5 mois du traitement :
- Après 6 mois du traitement :

- IRM après 6 mois du traitement par Natalizumab :

- Quantifier la charge lésionnelle : Augmentation □ Réduction □ Disparition □

- Prise de contraste des lésions : Oui □ Non □

ANNEXE 2 :

Critères diagnostiques de Sclérose en Plaques de McDonald 2005 :

	PRÉSENTATION CLINIQUE	DONNÉES SUPPLÉMENTAIRES NÉCESSAIRES AU DIAGNOSTIC
Forme rémittente	≥ 2 poussées ≥ 2 lésions cliniques	Aucune
	≥ 2 poussées 1 lésions cliniques	Dissémination spatiale démontrée par IRM ou 2 lésions IRM + LCS+ OU Attendre nouvelle poussée dans un site différent
	1 poussée ≥ 2 lésions cliniques	Dissémination temporelle démontrée par IRM OU deuxième poussée
	1 poussée 1 lésions cliniques (forme mono symptomatique, syndrome clinique isolé)	Dissémination spatiale démontrée par IRM ou 2 lésions IRM + LCS+ ET dissémination temporelle démontrée par IRM ou deuxième poussée
Forme progressive primaire	Progression insidieuse évocatrice de SEP sur au moins 1 an	LCS+ ET dissémination spatiale démontrée par 1) • 9 lésions cérébrales T2 ou 2) • 2 lésions médullaires ou 3) 4-8 lésions cérébrales et 1 lésion médullaire ou PEV anormaux et 4-8 lésions cérébrales ou <4 lésions cérébrales et 1 lésion médullaire ET dissémination temporelle démontré par IRM ou progression continue pendant un an

Référence: Polman CH, Reingold SC, Edan G et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the ''McDonald Criteria''. Ann Neurol 2005;58:840-6

ANNEXE 3 :

Critères diagnostiques de sclérose en plaques de McDonald 2010 :

	CRITÈRES DE DISSÉMINATION SPATIALE	CRITÈRES DE DISSÉMINATION TEMPORELLE
Forme rémittente	≥ 1 lésion T2 silencieuse dans ≥ 2 zones spécifiques (périventriculaire, juxtacorticale, FCP, moelle épinière)	Une nouvelle lésion T2 en IRM sur l'IRM à 3 mois de l'IRM initiale Ou une lésion silencieuse réhaussée par le gadolinium.
Forme progressive primaire	2 des 3 items suivants: A) ≥ 1 lésion T2 silencieuse dans ≥ 1 zone spécifique (périventriculaire, juxtacorticale, FCP, moelle épinière) B) ≥ 2 lésions S T2 dans la moelle épinière C) Présence dans le LCS de bandes oligoclonales ou d'une augmentation de l'index IgG Au moins un an de progression clinique.	Au moins un an de progression clinique.

Référence: Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol 2011;69:292-302.

ANNEXE 4 :

Les critères de McDonald (Polman. 2011) révisés en 2017 :

Les modifications qui y ont été ajoutées :

1. Chez un patient ayant une présentation typique de CIS et remplissant les critères cliniques ou IRM de DIS (dissémination dans l'espace), sans meilleure explication pour la présentation clinique, la présence de BOC (bandes ogliclonales) spécifiques dans le LCR permet de faire le diagnostic de SEP. Cet élément est ainsi ajouté aux critères McDonald de 2010.
2. Les lésions IRM symptomatiques et asymptomatiques peuvent être pris en compte pour déterminer la DIS (dissémination dans l'espace) et la DIT (dissémination dans l'espace), alors que dans les critères de 2010, la lésion symptomatique chez un patient présentant une atteinte clinique du tronc cérébral ou de la moelle ne pouvait pas être prise en compte comme preuve de la DIS ou DIT dans les critères de 2010.
3. Les lésions corticales et juxtacorticales peuvent être utilisés pour établir les critères IRM de DIS, contrairement aux critères de 2010.
4. Les critères diagnostiques pour les SEP progressives d'emblée sont les même en 2017 qu'en 2010 en dehors de celles suscitées.
5. Au moment du diagnostic, une forme clinique évolutive devrait être précisée et périodiquement réévaluée en fonction des informations accumulées.

Tableau 10 : Les critères de Mac Donald (Polman. 2011) révisés en 2017 :

McDonald 2017 – Début à poussée

Présentation clinique	Données supplémentaires nécessaires pour le diagnostic de SEP
≥2 poussées cliniques et preuve clinique objective de ≥2 lésions	Aucune
≥2 poussées cliniques et preuve clinique objective d'une lésion	**DIS** démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC **OU** par IRM
1 poussée clinique et preuve clinique objective de ≥2 lésions	**DIT** démontrée par une nouvelle poussée clinique **OU** par IRM **OU** BOC spécifiques du LCR
1 poussée clinique et preuve clinique objective d'une lésion	**DIS** démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC **OU** par IRM **DIT** démontrée par une nouvelle poussée clinique **OU** par IRM **OU** BOC spécifiques du LCR

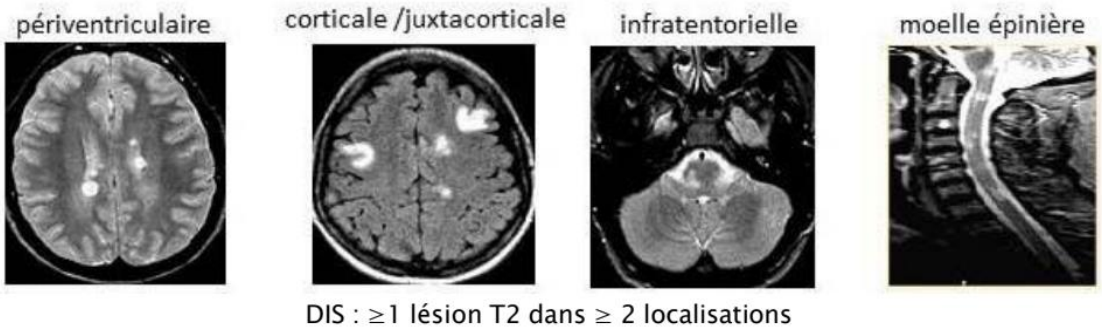


Figure 52 : Présentation radiologique des critères de Mac Donald (Polman 2011) révisés en 2017.

+ Les modifications par rapport aux critères de 2010 :

- Pas de distinction entre lésions symptomatiques et asymptomatiques

- Les lésions corticales et juxta corticales peuvent être utilisées.

+ La Dissémination temporel à l'IRM peut être démontrée par :

- la présence simultanée de lésions rehaussées et non rehaussées par le gadolinium à n'importe quel moment

- OU par une nouvelle lésion hyperintense T2 ou une lésion rehaussée par le gadolinium sur une IRM de suivi, en comparaison à un examen de référence, indépendamment du moment de la réalisation de cette IRM de référence.

+ Les modifications par rapport aux critères de 2010 :

Par rapport aux critères de 2010, il n'y plus de distinction entre les lésions symptomatiques et asymptomatiques.

+ Critères de McDonald 2017 de la SEP progressive d'emblée :

Une SEP progressive d'emblée peut être diagnostiquée par :

- ≥1 an de progression du handicap (déterminé rétrospectivement ou prospectivement) libre de poussée clinique

- Plus de 2 des 3 critères suivants :

≥ 1 Lésion hyper-T2 dans ≥ 1 localisation cérébrale caractéristique de la SEP (périventriculaire, corticale/juxta corticale ou infratentorielle).

≥ 2 lésions hyper-T2 dans la moelle épinière.

− Démonstration de la présence de BOC dans le LCR.

ANNEXE 6:

Tableau 11 : Echelle de cotation de l'handicap : Expanded Disability Status Scale (EDSS).

Cotation	Caractéristiques
0.0	Examen neurologique normal (tous scores à 0).
1.0	Absence de l'handicap fonctionnel, signes minimes (score 1) d'atteinte d'une des fonctions.
1.5	Absence de l'handicap fonctionnel, signes minimes (score 1) d'atteinte d'au moins 2 fonctions.
2.0	Handicap fonctionnel minime dans une des fonctions (1 fonction, score 2 ; les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap fonctionnel minime dans 2 fonctions (2 fonctions, score ; les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap fonctionnel modé ré dans une fonction ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions, mais malade totalement ambulatoire (1 fonction score 3, les autres 0 ou 1; ou 3 ou 4 fonctions score 2; les autres 0 ou 1).
3.5	Totalement ambulatoire ; comme 3.0, mais atteintes combiné es différentes (1 fonction score 3 et 1 ou 2 score 2, ou 2 fonctions score 3; ou 5 fonctions score 2; les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12 h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 fonction à 4, les autres 0 ou 1, ou atteinte combiné e de plusieurs fonctions à des scores inferieurs à 4, mais supé rieurs à ceux notés en 3.5. Le patient peut marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : 1 fonction à 4, les autres à 0 ou 1, ou atteinte combiné e de plusieurs fonctions à des scores inferieurs à 4, mais supérieurs à ceux notés en 3.5. Le patient peut marcher sans aide ni repos 300 m environ.
5.0	Peut marcher seul 200 m sans aide ni repos, handicap fonctionnel suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale ; en général une fonction à 5, les autres 0 ou 1, ou combinaisons diverses supérieures à 4.5
5.5	Peut marcher 100 m seul, sans aide ni repos ; handicap fonctionnel suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale.
6.0	Aide unilatérale (canne, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire.
6.5	Aide permanente et bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) pour marcher 20 m sans s'arrêter.
7.0	Ne peut marcher plus de 5 m avec aide; essentiellement confiné au fauteuil roulant ; fait avancer lui mê me son fauteuil et effectue seul le transfert, est en fauteuil roulant au moins 12 h par jour.
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-mêmê son fauteuil; ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique.
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras .
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée; garde un usage partiel des membres supérieurs; conserve quelques fonctions élémentaires.
9.0	Patient grabataire; ne pouvant que communiquer et manger.
9.5	Patient totalement impotent ; ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer.
10.0	Décès lié à la SEP.

ANNEXE 6 :

Détails de la cotation des paramètres fonctionnels de l'échelle EDSS :

I. Fonction pyramidale

0. Normale

1. Perturbée sans handicap

2. Handicap minimal

3. Paraparésie ou hémiparésie faible/modérée; monoparésie sévère 4. Paraparésie ou hémiparésie marquée; quadriparésie modérée; ou monoplégie 5. Paraplégie, hémiplégie ou quadriparésie marquée

6. Quadriplégie

V. Inconnue

II. Fonction cérébelleuse

0. Normale

1. Perturbée sans handicap

2. Ataxie débutante

3. Ataxie du tronc ou d'un membre modérée 4. Ataxie sévère touchant tous les membres 5. L'ataxie ne permet plus la réalisation de mouvements coordonnés

V. Inconnue

III. Fonction du tronc cérébral

0. Normale

1. Examen anormal, pas de gê ne fonctionnelle

2. Nystagmus modé ré ou autre handicap modéré

3. Nystagmus sé vère, faiblesse extra-oculaire handicap modé ré d'autres nerfs crâ niens 4. Dysarthrie ou autre handicap marqué

5. Dans l'impossibilité d'avaler ou de parler

V. Inconnu

III. Fonction du tronc cérébral

0. Normale

1. Examen anormal, pas de gê ne fonctionnelle

2. Nystagmus modéré ou autre handicap modéré

3. Nystagmus sévère, faiblesse extra-oculaire handicap modéré d'autres nerfs crâniens 4. Dysarthrie ou autre handicap marqué

5. Dans l'impossibilité d'avaler ou de parler

V. Inconnue

IV. Fonction sensitive

0. Normale

1. Perception des vibrations ou reconnaissance de figures dessinées sur la peau seulement diminuée

2. Légère diminution de la sensibilité au toucher , à la douleur ou du sens de la position , et/ou diminution modérée de la perception des vibrations (ou de figures dessinées) dans 3 ou 4 membres

3. Diminution modérée de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position, et/ou perte de la perception des vibrations dans 1 ou 2 membres ; ou diminution légère de la sensibilité au toucher ou à la douleur dans tous les tests proprioceptifs dans 3 ou 4 membres

4. Diminution marquée de la sensibilité au toucher ou à la douleur ou perte de la perception proprioceptive, isolées ou associées, dans 1 ou 2 membres ; ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou diminution sévère de la perception proprioceptive dans plus de 2 membres.

5. Perte de la sensibilité dans 1 ou 2 membres ; ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou perte de la sensibilité proprioceptive sur la plus grande partie du corps en dessous de la tête.

V. Transit intestinal et fonction urinaire

0. Normal

1. Rétention urinaire légère ou rares mictions impérieuses 2. Rétention urinaire modérée et mictions impérieuses fréquentes ou
incontinence urinaire rare ; constipation ou épisodes diarrhéiques 3. Incontinence urinaire fréquente

4. Nécessité d'une cathéterisation pratiquement constante

5. Incontinence urinaire

6. Perte de la sensibilité en dessous de la tête

V. Inconnue

VI. Fonction visuelle

0. Normale

1. Scotome et/ou acuité visuelle supérieure à 0.7

2. Œil atteint avec scotome ; acuité visuelle comprise entre 0.4 et 0.7 3. Œil atteint avec large scotome , ou diminution modérée du champ visuel mais
avec une acuité visuelle maximale (avec correction) de 0.2 ou 0.3

4. Œil le plus atteint avec diminution marquée du champ visuel et acuité visuelle maximum (avec correction) de 0.1 à 0.2 ; ou niveau 3 et acuité maximale de l'autre œil de 0.3 ou moins

5. Œil le plus atteint avec acuité visuelle maximale (correction) inférieure à 0.1 ; ou niveau 4 et acuité visuelle maximale de l'autre œil de 0.3 ou moins

6. Niveau 5 plus acuité visuelle maximale du meilleur œil de 0.3 ou moins

V. Inconnue

VII. Fonction cérébrale (ou mentale)

0. Normale

1. Altération isolée de l'humeur (n'interfère pas avec le score DSS) 2. Diminution légère de l'idéation

3. Diminution modérée de l'idéation

4. Diminution marquée de l'idéation ("chronic brain syndrome" modéré) 5. Démence ou "chronic brain syndrome" sévère

V. Inconnue

VIII. Autres fonctions

0. Pas d'altération

1. Toute autre perturbation neurologique attribuable à la SEP (à spécifier)

V. Inconnue

BIBLIOGRAPHIE

1. Multiple sclerosis [Internet]. [cité 6 mai 2024]. Disponible sur: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/multiple-sclerosis
2. Number of people with MS | Atlas of MS [Internet]. [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms
3. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G.
Epidemiology of multiple sclerosis. Rev Neurol (Paris). janv 2016;172(1):3-13.
4. Gold R, Wolinsky JS.
Pathophysiology of multiple sclerosis and the place of teriflunomide: MS pathophysiology and the place of teriflunomide.
Acta Neurol Scand. août 2011;124(2):75-84.
5. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E.
Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. Cell J Yakhteh. 2017;19(1):1-10.
6. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al.
Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 1 févr 2018;17(2):162-73.
7. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD
Diagnosis and treatment of multiple sclerosis: a review. Jama. 2021;325(8):765-79.
8. Callegari I, Derfuss T, Galli E.
Update on treatment in multiple sclerosis. Presse Médicale. 1 juin 2021;50(2):104068.
9. Le Page E, Edan G.
Induction or escalation therapy for patients with multiple sclerosis? Rev Neurol (Paris). 2018;174(6):449-57.
10. Delbue S, Comar M, Ferrante P.
Natalizumab treatment of multiple sclerosis: new insights. Immunotherapy. févr 2017;9(2):157-71.
11. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al.
Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. déc 2020;26(14):1816-21.
12. Liu R, Du S, Zhao L, Jain S, Sahay K, Rizvanov A, et al.
Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target. Front Immunol. 2022;13:996469.
13. van Langelaar J, Rijvers L, Smolders J, van Luijn MM.
B and T Cells Driving Multiple Sclerosis: Identity, Mechanisms and Potential Triggers. Front Immunol. 2020;11:760.
14. Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL.
Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. Neuron. 21 févr 2018;97(4):742-68.

15. Cencioni MT, Mattoscio M, Magliozzi R, Bar-Or A, Muraro PA.
B cells in multiple sclerosis - from targeted depletion to immune reconstitution therapies. Nat Rev Neurol. juill 2021;17(7):399-414.
16. .Hauser SL, Cree BAC.
Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. Am J Med. déc 2020;133(12):1380-1390.e2.
17. Sturm D, Gurevitz SL, Turner A.
Multiple Sclerosis: A Review of the Disease and Treatment Options. Consult Pharm. 1 juill 2014;29(7):469-79.
18. Zéphir H, Durand-Dubief F, Le Page E.
Fiches pratiques thérapeutiques pour la prise en charge des patients atteints de sclérose en plaques. Prat Neurol - FMC. 1 juin 2023;14(2):98-107.
19. Michel L, Larochelle C, Prat A.
Update on treatments in multiple sclerosis. Presse Médicale. 1 avr 2015;44(4, Part 2):e137-51.
20. Genc B, Bozan HR, Genc S, Genc K.
Stem Cell Therapy for Multiple Sclerosis. In: Pham PV, éditeur. Tissue Engineering and Regenerative Medicine. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 145-74.
21. Ruggieri S, Pontecorvo S, Tortorella C, Gasperini C.
Induction treatment strategy in multiple sclerosis: a review of past experiences and future perspectives. Mult Scler Demyelinating Disord. 14 août 2018;3(1):5.
22. Rieckmann P.
Concepts of induction and escalation therapy in multiple sclerosis. J Neurol Sci. 1 févr 2009;277:S42-5.
23. Yang JH, Rempe T, Whitmire N, Dunn-Pirio A, Graves JS.
Therapeutic Advances in Multiple Sclerosis. Front Neurol [Internet]. 3 juin 2022 [cité 2 août 2024];13. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2022.824926/full
24. Selewski DT, Shah GV, Segal BM, Rajdev PA, Mukherji SK.
Natalizumab (Tysabri). Am J Neuroradiol. 1 oct 2010;31(9):1588-90.
25. Biogen Idec and Elan have filed for approval for Tysabri (Natalizumab) as first-line treatment for relapsing forms of MS in anti-JC virus (JCV) antibody negative patients « New Drug Approvals [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Disponible sur: https://newdrugapprovals.org/2013/02/03/biogen-idec-and-elan-have-filed-for-approval-for-tysabri-natalizumab-as-first-line-treatment-for-relapsing-forms-of-ms-in-anti-jc-virus-jcv-antibody-negative-patients/

26. Geisel School of Medicine at Dartmouth, Schwartz LM, Woloshin S,
Geisel School of Medicine at Dartmouth. FDA and the Media: Lessons from Tysabri about Communicating Uncertainty. NAM Perspect [Internet]. 11 sept 2015 [cité 17 sept 2024];5(9). Disponible sur: https://nam.edu/fda-and-the-media-lessons-from-tysabri-about-communicating-uncertainty/
27. Engelhardt B.
Immune cell entry into the central nervous system: Involvement of adhesion molecules and chemokines. J Neurol Sci. 15 nov 2008;274(1):23-6.
28. .Brandstadter R, Katz Sand I.
The use of natalizumab for multiple sclerosis. Neuropsychiatr Dis Treat. 28 juin 2017;13:1691-702.
29. Noseworthy JH, Kirkpatrick P.
Natalizumab. Nat Rev Drug Discov. 1 févr 2005;4(2):101-2.
30. 30. Stüve O, Bennett JL.
Pharmacological Properties, Toxicology and Scientific Rationale for the use of Natalizumab (Tysabri®) in Inflammatory Diseases. CNS Drug Rev. 2007;13(1):79-95.
31. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al
A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2 mars 2006;354(9):899-910.
32. .Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al.
Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2 mars 2006;354(9):911-23.
33. Perumal J, Fox RJ, Balabanov R, Balcer LJ, Galetta S, Makh S, et al.
Outcomes of natalizumab treatment within 3 years of relapsing-remitting multiple sclerosis diagnosis: a prespecified 2-year interim analysis of STRIVE. BMC Neurol. 8 juin 2019;19:116.
34. Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F, Trojano M, Wiendl H, Patel RN, et al.
Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1 nov 2014;85(11):1190-7.
35. Minagar A, Sheremata W, Vollmer T, Willmer-Hulme A, Koller M.
Reduction of Relapses in Multiple Sclerosis after Anti-Alpha4 Integrin Antibody (Natalizumab). Int J MS Care. 1 mars 2000;2(1):2-5.
36. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GPA, Libonati MA, et al.
A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2 janv 2003;348(1):15-23.
37. Dalton CM, Miszkiel KA, Barker GJ, MacManus DG, Pepple TI, Panzara M, et al.
Effect of natalizumab on conversionof gadolinium enhancing lesions to T1 hypointense lesions inrelapsing multiple sclerosis. J Neurol. 1 avr 2004;251(4):407-13.

38. Goodman.
GLANCE: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study - PubMed [Internet]. [cité 23 sept 2024]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19255407/

39. Oturai AB, Koch-Henriksen N, Petersen T, Jensen PEH, Sellebjerg F, Sorensen PS.
Efficacy of natalizumab in multiple sclerosis patients with high disease activity: a Danish nationwide study. Eur J Neurol. 2009;16(3):420-3.

40. Outteryck O, Ongagna JC, Zéphir H, Fleury MC, Lacour A, Blanc F, et al.
Demographic and clinic characteristics of French patients treated with natalizumab in clinical practice. J Neurol. 1 févr 2010;257(2):207-11.

41. Prosperini L, Borriello G, Fubelli F, Marinelli F, Pozzilli C.
Natalizumab treatment in multiple sclerosis: the experience of S. Andrea MS Centre in Rome. Neurol Sci. 1 janv 2011;31(3):303-7.

42. Mattioli F, Stampatori C, Capra R.
The effect of natalizumab on cognitive function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: preliminary results of a 1-year follow-up study. Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol. févr 2011;32(1):83-8.

43. Putzki N, Yaldizli O, Mäurer M, Cursiefen S, Kuckert S, Klawe C, et al.
Efficacy of natalizumab in second line therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis: results from a multi-center study in German speaking countries. Eur J Neurol. 2010;17(1):31-7.

44. Piehl F, Holmén C, Hillert J, Olsson T.
Swedish natalizumab (Tysabri) multiple sclerosis surveillance study. Neurol Sci. janv 2011;31(S3):289-93.

45. Holmén C, Piehl F, Hillert J, Fogdell-Hahn A, Lundkvist M, Karlberg E, et al.
A Swedish national post-marketing surveillance study of natalizumab treatment in multiple sclerosis. Mult Scler J. juin 2011;17(6):708-19.

46. Belachew S, Phan-Ba R, Bartholomé E, Delvaux V, Hansen I, Calay P, et al.
Natalizumab induces a rapid improvement of disability status and ambulation after failure of previous therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Eur J Neurol. févr 2011;18(2):240-5.

47. Lanzillo R, Quarantelli M, Bonavita S, Ventrella G, Lus G, Vacca G, et al.
Natalizumab vs interferon beta 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a head-to-head retrospective study. Acta Neurol Scand. 2012;126(5):306-14.

48. Fernández O, Oreja-Guevara C, Arroyo R, Izquierdo G, Pérez JL, Montalban X.
Natalizumab treatment of multiple sclerosis in Spain: results of an extensive observational study. J Neurol. 1 sept 2012;259(9):1814-23.

49. Kallweit U, Jelcic I, Braun N, Fischer H, Zörner B, Schreiner B, et al.
Sustained efficacy of natalizumab in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis independent of disease activity and disability at baseline: real-life data from a Swiss cohort. Clin Neuropharmacol. 2012;35(2):77-80.
50. Stephenson JJ, Kern DM, Agarwal SS, Zeidman R, Rajagopalan K, Kamat SA, et al.
Impact of natalizumab on patient-reported outcomes in multiple sclerosis: a longitudinal study. Health Qual Life Outcomes. 27 déc 2012;10:155.
51. Alroughani R, Al Hashel J, Thussu A, Ahmed SF.
Use of Natalizumab in Patients with Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Kuwait. Med Princ Pract. 19 juin 2013;22(5):495-9.
52. Totaro R, Lugaresi A, Bellantonio P, Danni M, Costantino G, Gasperini C, et al.
Natalizumab Treatment in Multiple Sclerosis Patients: A Multicenter Experience in Clinical Practice in Italy. Int J Immunopathol Pharmacol. avr 2014;27(2):147-54.
53. O'Connor P, Goodman A, Kappos L, Lublin F, Polman C, Rudick RA, et al.
Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study. Neurology. juill 2014;83(1):78-86.
54. Cobo-Calvo Á, Bau L, Matas E, Romero-Pinel L, Mañé Martínez MA, Majós C, et al.
Effectiveness of Natalizumab in Patients with Highly Active Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. Eur Neurol. 13 mars 2015;73(3-4):220-9.
55. Saida T, Kira JI, Kishida S, Yamamura T, Ohtsuka N, Dong Q, et al.
Natalizumab for Achieving Relapse-Free, T1 Gadolinium-Enhancing-Lesion-Free, and T2 Lesion-Free Status in Japanese Multiple Sclerosis Patients: A Phase 2 Trial Subanalysis. Neurol Ther. juin 2017;6(1):153-9.
56. Kapoor R, Ho PR, Campbell N, Chang I, Deykin A, Forrestal F, et al.
Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. Lancet Neurol. 1 mai 2018;17(5):405-15.
57. Algahtani H, Shirah B, Abobaker H, Alghanaim N, Kamel F.
Natalizumab Treatment for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: The Experience From Saudi Arabia. Clin Neuropharmacol. déc 2018;41(6):199.
58. Butzkueven H, Kappos L, Wiendl H, Trojano M, Spelman T, Chang I, et al.
Long-term safety and effectiveness of natalizumab treatment in clinical practice: 10 years of real-world data from the Tysabri Observational Program (TOP). J Neurol Neurosurg Psychiatry. juin 2020;91(6):660-8.
59. Bigaut K, Fabacher T, Kremer L, Ongagna JC, Kwiatkowski A, Sellal F, et al.
Long-term effect of natalizumab in patients with RRMS: TYSTEN cohort. Mult Scler J. 1 avr 2021;27(5):729-41.

60. Efthimios D, Georgios K, Antonia A, Rania G, Maria-Eleutheria E,
TOPICS Study Group. Long-Term Effectiveness of Natalizumab in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Treated in the Routine Care in Greece: Results from the Multicenter, Observational 5-Year Prospective Study 'TOPICS Greece'. Clin Drug Investig. 1 oct 2021;41(10):865-74.
61. Ontaneda D, Mowry EM, Newsome SD, Naismith RT, Nicholas J, Fisher E, et al.
Benefits of early treatment with natalizumab: a real-world study. Mult Scler Relat Disord [Internet]. 1 déc 2022 [cité 23 sept 2024];68. Disponible sur: https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348(22)00721-0/fulltext
62. Hemmer B, Wiendl H, Roth K, Wessels H, Höfler J, Hornuss C, et al.
Efficacy and Safety of Proposed Biosimilar Natalizumab (PB006) in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: The Antelope Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 1 mars 2023;80(3):298-307.
63. Buron MD, Christensen JR, Pontieri L, Joensen H, Kant M, Rasmussen PV, et al.
Natalizumab treatment of multiple sclerosis — a Danish nationwide study with 13 years of follow-up. Mult Scler Relat Disord. 1 juin 2023;74:104713.
64. Saida T, Hao Q, Kanda M, Tani Y.
Long-term effects of natalizumab on MRI activity and clinical outcomes in Japanese patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. BMC Neurol. 29 août 2023;23(1):311.
65. Shahrbaf MA, Samimi M, Karimi S, Salari M, Ghaffari M, Yazdanbakhsh S, et al.
The first study of real-world efficacy and safety of Natalizumab (Tysabri®) in Iran. Trends Immunother. 12 mars 2024;8(1):3920.
66. Ryerson LZ, Foley J, Chang I, Kister I, Cutter G, Metzger RR, et al.
Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. Neurology. 8 oct 2019;93(15):e1452-62.
67. Zhovtis Ryerson L, Li X, Goldberg JD, Hoyt T, Christensen A, Metzger RR, et al.
Pharmacodynamics of natalizumab extended interval dosing in MS. Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation. mars 2020;7(2):e672.
68. Trojano M, Ramió-Torrentà L, Grimaldi LM, Lubetzki C, Schippling S, Evans KC, et al.
A randomized study of natalizumab dosing regimens for relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler J. déc 2021;27(14):2240-53.
69. Plavina T, Fox EJ, Lucas N, Muralidharan KK, Mikol D.
A Randomized Trial Evaluating Various Administration Routes of Natalizumab in Multiple Sclerosis. J Clin Pharmacol. oct 2016;56(10):1254-62.
70. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al.

Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. Lancet Neurol. 1 mars 2009;8(3):254-60.

71. Ontaneda D, Fox RJ, Chataway J.
Clinical trials in progressive multiple sclerosis: lessons learned and future perspectives. Lancet Neurol. févr 2015;14(2):208-23.

72. Boremalm. Natalizumab,
rituximab and fingolimod as escalation therapy in multiple sclerosis - Boremalm - 2019 - European Journal of Neurology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 22 sept 2024]. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ene.13936

73. Pape. Comparative effectiveness of natalizumab versus ocrelizumab in multiple sclerosis: a real-world propensity score-matched study [Internet]. [cité 21 sept 2024]. Disponible sur: https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/17562864221142924

74. Martinelli V, Radaelli M, Straffi L, Rodegher M, Comi G.
Mitoxantrone: benefits and risks in multiple sclerosis patients. Neurol Sci. 1 oct 2009;30(2):167-70.

75. Aktas O.
Natalizumab in clinical practice: managing the risks, enjoying the benefits. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1 nov 2014;85(11):1181-1181.

76. Kalincik T, Horakova D, Spelman T, Jokubaitis V, Trojano M, Lugaresi A, et al.
Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis. Ann Neurol. 2015;77(3):425-35.

77. Spelman T, Kalincik T, Jokubaitis V, Zhang A, Pellegrini F, Wiendl H, et al.
Comparative efficacy of first-line natalizumab vs IFN-β or glatiramer acetate in relapsing MS. Neurol Clin Pract. avr 2016;6(2):102-15.

78. . Koch-Henriksen.
A comparison of multiple sclerosis clinical disease activity between patients treated with natalizumab and fingolimod - Nils Koch-Henriksen, Melinda Magyari, Finn Sellebjerg, Per Soelberg Sørensen, 2017 [Internet]. [cité 22 sept 2024]. Disponible sur: https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1352458516643393

79. Kalincik T, Jokubaitis V, Spelman T, Horakova D, Havrdova E, Trojano M, et al.
Cladribine versus fingolimod, natalizumab and interferon β for multiple sclerosis. Mult Scler J. 1 oct 2018;24(12):1617-26.

80. Lorscheider J, Benkert P, Lienert C, Hänni P, Derfuss T, Kuhle J, et al.
Comparative analysis of natalizumab versus fingolimod as second-line treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler J. 1 mai 2018;24(6):777-85.

81. Kapica-Topczewska K, Tarasiuk J, Collin F, Brola W, Chorąży M, Czarnowska A, et al.

The effectiveness of interferon beta versus glatiramer acetate and natalizumab versus fingolimod in a Polish real-world population. PLOS ONE. 24 oct 2019;14(10):e0223863.

82. Vollmer BL, Nair K, Sillau S, Corboy JR, Vollmer T, Alvarez E.
Rituximab versus natalizumab, fingolimod, and dimethyl fumarate in multiple sclerosis treatment. Ann Clin Transl Neurol. 2020;7(9):1466-76.
83. Hou J, Kim N, Cai T, Dahal K, Weiner H, Chitnis T, et al.
Comparison of Dimethyl Fumarate vs Fingolimod and Rituximab vs Natalizumab for Treatment of Multiple Sclerosis. JAMA Netw Open. 16 nov 2021;4(11):e2134627.
84. Hernández-Preciado MR, Marquez-Pedroza J, Sánchez-Rosales NA, García-Rivera J de J, Kobayashi-Gutiérrez A, Torres-Mendoza BM, et al.
Effect of Rituximab Compared with Natalizumab and Fingolimod in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Cohort Study. J Clin Med. janv 2022;11(13):3584.
85. Iaffaldano I, Iaffaldano.
Evaluation of drivers of treatment switch in relapsing multiple sclerosis: a study from the Italian MS Registry | Journal of Neurology [Internet]. [cité 22 sept 2024]. Disponible sur: https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-023-12137-8
86. Hersh CM, Pang M, Miller DM, McGinley MP, Hyland M, Ziemssen T, et al.
Comparison of time to clinically meaningful improvement in quality of life in neurological disorders in patients treated with natalizumab versus ocrelizumab. Neurodegener Dis Manag. 2 janv 2024;14(2):21-33.
87. Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Melzer N, Cutter G, Wiendl H.
Natalizumab-associated PML. Neurology. 21 mars 2017;88(12):1197-205.
88. Shirani A, Stüve O.
Natalizumab: Perspectives from the Bench to Bedside. Cold Spring Harb Perspect Med. 12 janv 2018;8(12):a029066.
89. Kim KH, Kim SH, Park NY, Hyun JW, Kim HJ.
Real-World Effectiveness of Natalizumab in Korean Patients With Multiple Sclerosis. Front Neurol [Internet]. 8 juill 2021 [cité 19 sept 2024];12. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2021.714941/full
90. Major EO, Yousry TA, Clifford DB.
Pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy and risks associated with treatments for multiple sclerosis: a decade of lessons learned. Lancet Neurol. 1 mai 2018;17(5):467-80.
91. Grebenciucova E, Berger JR.
Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Neurol Clin. 1 nov 2018;36(4):739-50.
92. Bittner S, Oh J, Havrdová EK, Tintoré M, Zipp F.

The potential of serum neurofilament as biomarker for multiple sclerosis. Brain. 1 oct 2021;144(10):2954-63.

93. **Alroughani RA, Aref HM, Bohlega SA, Dahdaleh MP, Feki I, Al Jumah MA, et al.** Natalizumab treatment for multiple sclerosis: Middle East and North Africa regional recommendations for patient selection and monitoring. BMC Neurol. 12 févr 2014;14(1):27.
94. tysabri prescribing information - Google Search [Internet]. [cité 24 sept 2024]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=tysabri+prescribing+information&oq=tysabri+prescri&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUqBwgBEAAYgAQyBggAEEUYOTIHCAEQABiABDIICAIQABgWGB4yCAgDEAAYFhgeMggIBBAAGBYYHjIICAUQABgWGB4yCAgGEAAYFhgeMgYIBxBFGDzSAQg4NjY2ajBqN6gCALACAA&sourceid=chrome&ie=UTF-8
95. **Vivekanandan G, Abubacker AP, Myneni R, Chawla HV, Iqbal A, Grewal A, et al.** Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis Patient Treated With Natalizumab: A Systematic Review. Cureus. 30 avr 2021;13(4):e14764.
96. Tysabri | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2009 [cité 18 sept 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tysabri
97. **O'Connor PW, Kremenchutzky M.** Use of Natalizumab in Patients with Multiple Sclerosis: 2015 Update. Can J Neurol Sci. nov 2015;42(6):372-80.
98. tysabri-epar-product-information_en.pdf [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_en.pdf
99. **Naegelin Y, Rasenack M, Andelova M, Von Felten S, Fischer-Barnicol B, Amann M, et al.** Shortening the washout to 4 weeks when switching from natalizumab to fingolimod and risk of disease reactivation in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 1 oct 2018;25:14-20.
100. **Sellner J, Rommer PS.** A review of the evidence for a natalizumab exit strategy for patients with multiple sclerosis. Autoimmun Rev. 1 mars 2019;18(3):255-61.
101. **Cohan SL, Moses H, Calkwood J, Tornatore C, LaGanke C, Smoot KE, et al.** Clinical outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who switch from natalizumab to delayed-release dimethyl fumarate: A multicenter retrospective observational study (STRATEGY). Mult Scler Relat Disord. 1 mai 2018;22:27-34.
102. **van Gendt J, Emaus R, Visschedijk MC, Touw DJ, Bouwknegt DG, de Leeuw K, et al.** Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies Throughout Pregnancy: A Systematic Literature Review. Clin Pharmacokinet. 1 mai 2024;63(5):589-622.
103. **Thiel S, Litvin N, Haben S, Gold R, Hellwig K.**

Disease activity and neonatal outcomes after exposure to natalizumab throughout pregnancy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1 juin 2024;95(6):561-70.

104. **Hellwig K, Haghikia A, Gold R.**
Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. Mult Scler J. 1 août 2011;17(8):958-63.
105. **Graves JS, Thomas M, Li J, Shah AR, Goodyear A, Lange MR, et al.**
Improving pediatric multiple sclerosis interventional phase III study design: a meta-analysis. Ther Adv Neurol Disord. 1 janv 2022;15:17562864211070449.
106. **Winkelmann A, Loebermann M, Barnett M, Hartung HP, Zettl UK.**
Vaccination and immunotherapies in neuroimmunological diseases. Nat Rev Neurol. mai 2022;18(5):289-306.
107. **Vågberg M, Kumlin U, Svenningsson A.**
Humoral immune response to influenza vaccine in natalizumab-treated MS patients. Neurol Res. 1 sept 2012;34(7):730-3.
108. **Kaufman M, Pardo G, Rossman H, Sweetser MT, Forrestal F, Duda P.**
Natalizumab treatment shows no clinically meaningful effects on immunization responses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neurol Sci. 15 juin 2014;341(1):22-7.
109. **olberg.**
Antibody response to seasonal influenza vaccination in patients with multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy - Olberg - 2018 - European Journal of Neurology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 25 sept 2024]. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ene.13537
110. **Metze C, Winkelmann A, Loebermann M, Hecker M, Schweiger B, Reisinger EC, et al.**
Immunogenicity and predictors of response to a single dose trivalent seasonal influenza vaccine in multiple sclerosis patients receiving disease-modifying therapies. CNS Neurosci Ther. 2019;25(2):245-54.
111. **Olberg HK, Cox RJ, Nostbakken JK, Aarseth JH, Vedeler CA, Myhr KM.**
Immunotherapies influence the influenza vaccination response in multiple sclerosis patients: an explorative study. Mult Scler J. 1 juill 2014;20(8):1074-80.
112. **Trojano M, Ramió-Torrentà L, Grimaldi LM, Lubetzki C, Schippling S, Evans KC, et al.**
A randomized study of natalizumab dosing regimens for relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler J. 1 déc 2021;27(14):2240-53.
113. **Plavina T, Fox EJ, Lucas N, Muralidharan KK, Mikol D.**
A Randomized Trial Evaluating Various Administration Routes of Natalizumab in Multiple Sclerosis. J Clin Pharmacol. 2016;56(10):1254-62.

114. López PA, Alonso R, Silva B, Contentti EC.
Natalizumab subcutaneous injection for the treatment of relapsing multiple sclerosis patients: A new delivery route. Mult Scler Relat Disord [Internet]. 1 oct 2021 [cité 25 sept 2024];55. Disponible sur: https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348(21)00446-6/abstract
115. Louapre C, Collongues N, Stankoff B, Giannesini C, Papeix C, Bensa C, et al.
Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Multiple Sclerosis. JAMA Neurol. 1 sept 2020;77(9):1079-88.
116. Sormani MP, De Rossi N, Schiavetti I, Carmisciano L, Cordioli C, Moiola L, et al.
Disease-Modifying Therapies and Coronavirus Disease 2019 Severity in Multiple Sclerosis. Ann Neurol. 2021;89(4):780-9.
117. Morrow SA, Clift F, Devonshire V, Lapointe E, Schneider R, Stefanelli M, et al.
Use of natalizumab in persons with multiple sclerosis: 2022 update. Mult Scler Relat Disord [Internet]. 1 sept 2022 [cité 24 sept 2024];65. Disponible sur: https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348(22)00506-5/fulltext
118. Jaber A, Patel M, Sylvester A, Yarussi M, Kalina JT, Mendoza JP, et al.
COVID-19 Vaccine Response in People with Multiple Sclerosis Treated with Dimethyl Fumarate, Diroximel Fumarate, Natalizumab, Ocrelizumab, or Interferon Beta Therapy. Neurol Ther. 1 avr 2023;12(2):687-700.
119. Navarro CE, Ordóñez-Callamand E, Alzate JP.
Disease modifying therapies in multiple sclerosis: cost-effectiveness systematic review. Farm Hosp. 1 mars 2020;44(2):68-76.
120. Gallehzan NA, Khosravi M, Jamebozorgi K, Mir N, Jalilian H, Soleimanpour S, et al.
Cost-utility and cost-effectiveness analysis of disease-modifying drugs of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. Health Econ Rev. 16 févr 2024;14(1):12.
121. Shirley M.
PB006: A Natalizumab Biosimilar. Clin Drug Investig. 1 mai 2024;44(5):367-70.
122. Wessels.
Pharmacokinetic and pharmacodynamic similarity of biosimilar natalizumab (PB006) to its reference medicine: a randomized controlled trial - PubMed [Internet]. [cité 25 sept 2024]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38044885/

قسم الطبيب :

أقْسِم بِالله العَظِيم

أن أراقبَ الله في مِهْنَتِي.

وأن أصُونَ حياة الإنسان في كآفّة أطوَارهَا في كل الظروف والأحَوال باذلة وسْعِي في إنقاذها مِن الهَلاك ِوالمرَضِ و الألَم والقَلَق.

وأن أحفَظَ لِلنَاسِ كرَامَتهُم، وأسْتر عَوْرَتهُم، و أكتمَ سِرَّهُمْ.

وأن أكونَ عَلى الدوَام من وسائِل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسَخِّرَه لِنَفْعِ الإنْسَان لا لأذَاه.

وأن أُوَقّر َمَن عَلَّمَني، وأُعَلّمَ مَن يصغرني، وأكون أختا لِكُلّ زَميلٍ في المِهنَةِ الطِّبّيَة مُتعَاونِينَ عَلى البرّ و التقوى.

وأن تكون حياتي مِصْدَاق إيماني في سِرّي وَعَلانيَتي ،نَقِيَّة مِمّا يشينها تجَاهَ الله وَرَسُولِهِ وَالمؤمِنين.

والله على ما أقول شهيد

كليـــــــة الـطـب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH
جامعة القاضي عياض
UNIVERSITÉ CADI AYYAD

سنة 2024 أطروحة رقم 451

مكانة الناتاليزوماب في علاج التصلب اللويحي بالمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس مراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 11 / 11 / 2024

من طرف

السيدة وصال مريني

لنيل شهادة الدكتورة في الطب

الكلمات الأساسية:

التصلب اللويحي – العلاج – الناتاليزوماب – الفعالية – الأمان

اللجنة

السيد	ن.كساني أستاذ في أمراض الدماغ والجهاز العصبي	الرئيس
السيد	ج.أومرزوق أستاذ في أمراض الدماغ والجهاز العصبي	المشرف
السيدة	ن.لوهاب أستاذة في أمراض الدماغ والجهاز العصبي	الحكام
السيد	ن.هامون أستاذ في علم الأشعة	