

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignements Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou  
ⵜⴰⵎⴰⵎⵎⵉⵔⵉⵜ ⵏ ⵉⵎⵎⵓⵔ ⵏ ⵜⴰⵣⵣⵓⵔⵉⵜ



Faculté de Médecine  
*Département de pharmacie*

N° d'ordre : .....

## Mémoire de fin d'études

Présenté et soutenu publiquement le : 08 Novembre 2020

En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème :

**Étude du profil de sécurité et d'efficacité des  
biothérapies de la sclérose en plaques**

Réalisé par :

M<sup>r</sup>. HAMOUR Faouzi

SAYAD Latifa

M<sup>r</sup>. BOUSSAID Messipsa

SALMI Fella

Encadrés par : Dr. S. TAZEKRITT

Membres du jury :

Dr. BELAZOUGUI O.	MAHU	Faculté de médecine	UMMTO	Président du jury
Dr. LAHMEK K.	AHU	Faculté de médecine	UMMTO	Examineur
Dr. TAZEKRITT S.	AHU	Faculté de médecine	UMMTO	Promoteur

2019-2020

## *Remerciements*

---

À Madame le Dr O. BELAZOUGUI ; Maitre assistante en toxicologie à la faculté de médecine de Tizi-Ouzou

*Vous nous faites l'honneur de présider le jury de ce mémoire. Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.*

À Madame le Dr K. LAHMEK ; assistante en chimie thérapeutique au CHU de Tizi-Ouzou

*Nous te remercions de nous avoir fait l'honneur d'accepter d'examiner ce travail.*

À notre encadrante, Dr S. TAZEKRITT ; assistante en pharmacologie au CHU de Tizi-Ouzou

*Nous te remercions de nous avoir guidé pendant cette étude, pour toutes les connaissances que vous avez partagées, pour ta disponibilité, ton aide et ton soutien dans la rédaction de ce travail, Nous tenons à vous témoigner toute notre gratitude.*

## *Dédicaces*

---

*Je dédie ce travail :*

*À La mémoire de mon très cher papa*

*Qui nous a quitté trop tôt. J'aurais tellement aimé que tu sois là ce  
jour.*

*À ma très chère Maman*

*À mes frères, Djamel et Salim*

*À mes sœurs, Nouara, Naima, Hadjira et Souad*

*À mes neveux*

*À layla*

*À mon binôme et ami, Messipsa*

*À tous mes amis, particulièrement Meziane, et Mami.*

*Faouzi*

*Je dédie ce travail :*

*À mes très chers parents, pour tous vos sacrifices, votre amour,  
votre tendresse, votre soutien, tout au long de mes études,*

*À mes chères sœurs, Massiva et Inès, vous qui m'êtes une source de  
motivation, de joie et de bonheur,*

*À mes grands-parents, pour votre appui et vos encouragements  
permanents,*

*À toute ma famille, pour votre soutien tout au long de mon parcours  
universitaire,*

*À tous mes amis, particulièrement Faouzi*

*À toi Lila, pour ton amour et ton soutien,*

*Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et  
le fruit de votre soutien infailible,*

*Merci d'être toujours là pour moi.*

*Messipsa*

## Table des matières

<i>Remerciements</i> .....	ii
<i>Dédicaces</i> .....	iii
<b>Glossaire</b> .....	ix
<b>Liste des abréviations</b> .....	xii
<b>Liste des tableaux</b> .....	xiv
<b>Liste des figures</b> .....	xv
<b>Liste des annexes</b> .....	xvi
<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>ÉTAT DE L'ART</b> .....	3
<b>CHAPITRE 1 : GÉNÉRALITÉS SUR LA PATHOLOGIE</b> .....	4
<b>1. Définition</b> .....	4
<b>2. Historique et épidémiologie</b> .....	4
2.1. Historique.....	4
2.1.1. Premières descriptions .....	4
2.1.2. Charcot et la méthode anatomo-clinique.....	5
2.1.3. Le XX siècle.....	5
2.2. Epidémiologie .....	6
<b>3. Etiologies et physiopathologie</b> .....	7
3.1. Etiologies.....	7
3.1.1. Facteurs génétiques (liés au système HLA).....	7
3.1.2. Facteurs environnementaux .....	7
3.2. Physiopathologie .....	7
<b>4. Formes cliniques et pronostic de la sclérose en plaques</b> .....	11
4.1. Formes cliniques de la SEP.....	11
4.1.1. Forme Rémittente-Récurrente (SEP-RR) .....	11
4.1.2. Forme Secondairement Progressive (SEP-SP).....	11
4.1.3. Forme primaire progressive .....	11
4.1.4. Forme rémittente progressive ou progressive à rechutes .....	11

4.2. Pronostic .....	12
<b>5. Symptômes .....</b>	<b>12</b>
<b>6. Diagnostic .....</b>	<b>13</b>
6.1. Critères de diagnostic .....	13
6.2. Diagnostics cliniques : anamnèse et examen neurologique .....	14
6.3. Diagnostics paracliniques .....	15
6.3.1. Imagerie par résonnance magnétique (IRM).....	15
6.3.2. Étude des Potentiels Evoqués (PE).....	16
6.3.3. Examen du liquide céphalo-rachidien (LCR) .....	16
6.4. Syndrome Cliniquement Isolé (SCI).....	16
6.5. Diagnostic différentiel .....	17
<b>7. Mesure de l'évolution de la SEP par le score EDSS .....</b>	<b>17</b>
<b>8. Traitements .....</b>	<b>19</b>
8.1. Traitement de la poussée.....	19
8.2. Traitement de fond.....	20
8.2.1. Immunomodulateurs.....	20
8.2.2. Immunosuppresseurs .....	23
8.2.3. Traitements par voie orale .....	26
8.3. Traitement symptomatique .....	26
<b>9. Stratégie thérapeutique.....</b>	<b>28</b>
<b>CHAPITRE 2 : LES BIOTHÉRAPIES .....</b>	<b>30</b>
<b>1. Définition d'un bio-médicament .....</b>	<b>30</b>
<b>2. Thérapie de la SEP par anticorps monoclonal.....</b>	<b>30</b>
2.1. Natalizumab (Tysabri®) .....	33
2.1.1. Définition du natalizumab.....	33
2.1.2. Indications.....	34
2.1.3. Mécanisme d'action .....	34
2.1.4. Caractéristiques pharmacocinétiques .....	35
2.1.5. Iatrogénie.....	36
2.2. Rituximab (Mabthera®) .....	40
2.2.1. Définition .....	40
2.2.2. Indications.....	41
2.2.3. Mécanisme d'action .....	41

2.2.4. Pharmacocinétique.....	43
2.2.5. Iatrogénie.....	43
<b>TRAVAIL PERSONNEL .....</b>	<b>47</b>
<b>Partie 1 : Étude de cas cliniques .....</b>	<b>48</b>
Introduction .....	49
1. Objectif.....	49
2. Matériel et méthode .....	49
3. Résultats et discussion .....	51
4. Conclusion.....	58
<b>Partie 2 : Revues Systématiques .....</b>	<b>59</b>
<b>CHAPITRE 1 : Article 1 : Efficacité et sécurité à long terme du natalizumab dans la sclérose en plaques : Revue systématique. ....</b>	<b>60</b>
<b>1. Résumé .....</b>	<b>60</b>
<b>2. Contexte.....</b>	<b>62</b>
<b>3. Objectifs .....</b>	<b>63</b>
<b>4. Méthodes .....</b>	<b>63</b>
4.1. Critères d'éligibilité.....	63
4.2. Sources et Stratégie de recherche .....	63
4.3. Sélection des études et extraction des données.....	64
4.4. Résultats .....	65
<b>5. Résultats .....</b>	<b>66</b>
5.1. Sélection des études .....	66
5.2. Caractéristiques des études incluses .....	67
5.2.1. Patients .....	67
5.2.2. Interventions.....	68
5.2.3. Détermination des résultats primaires et secondaire des études incluses.....	69
5.3. Résultats pour chaque étude.....	70
<b>6. Discussion .....</b>	<b>77</b>
<b>7. Conclusion.....</b>	<b>80</b>
<b>8. Annexes.....</b>	<b>81</b>
<b>CHAPITRE 2 : Article 2 : Efficacité et sécurité du rituximab dans le traitement de la sclérose en plaques : Revue systématique.....</b>	<b>87</b>

<b>1. Résumé .....</b>	<b>87</b>
<b>2. Contexte.....</b>	<b>88</b>
<b>3. Objectifs .....</b>	<b>89</b>
<b>4. Méthodes .....</b>	<b>89</b>
4.1. Critères d'éligibilité.....	89
4.2. Sources et Stratégie de recherche .....	90
4.3. Sélection des études et extraction des données.....	90
4.4. Résultats .....	91
<b>5. Résultats .....</b>	<b>93</b>
5.1. Sélection des études .....	93
5.2. Caractéristiques des études incluses .....	94
5.2.1. Patients .....	94
5.2.2. Interventions .....	95
5.2.3. Expression des résultats .....	96
5.3. Résultats pour chaque étude.....	97
<b>6. Discussion .....</b>	<b>101</b>
<b>7. Conclusion.....</b>	<b>103</b>
<b>8. Annexes.....</b>	<b>104</b>
<b>CONCLUSION GÉNÉRALE.....</b>	<b>108</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>109</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>117</b>

## Glossaire

**Ataxie** : Trouble de la coordination. Il s'applique souvent en sclérose en plaque (SEP) pour caractériser le trouble de la démarche (ex. : démarche ataxique).

**Bandes oligoclonales (B. O.C)** : sont des bandes d'immunoglobulines qui sont observées lors de l'analyse du sérum ou du liquide cébrospinal (LCS) d'un patient. Elles sont utilisées dans le diagnostic de diverses maladies neurologiques ou sanguines, en particulier dans la sclérose en plaques.

**Démyélinisation** : perte de myéline dans la substance blanche du système nerveux central (l'encéphale et la moelle épinière).

**Échelle élaborée d'incapacités de Kurtzke (EEIK)** : outil de mesure du niveau d'incapacité d'une personne ayant la SEP, élaboré par le Dr John Kurtzke, en 1983. L'abréviation EDSS est la plus utilisée.

**Engourdissement** : trouble de la sensibilité cutanée se manifestant par des picotements, par une sensation de brûlure ou par une diminution du toucher.

**Étourdissement** : état de trouble, d'insécurité, voisin du vertige, d'origine vasculaire ou nerveuse et pouvant prélude à la perte de conscience.

**Essai clinique à double insu** : essai dans lequel les participants, les médecins qui les examinent, les infirmières ou tout autre membre de l'équipe de recherche ne savent pas qui prend le médicament à l'essai et qui prend le placebo.

**Gadolinium** : composé chimique, administré par voie intraveineuse au cours d'un examen par IRM (Imagerie par Résonance Magnétique), qui permet le rehaussement des lésions actives et, ainsi, la distinction entre les lésions récentes et les lésions anciennes.

**Immunoglobulines** : protéines du système immunitaire produites en réponse à une infection bactérienne, virale et autres, ou à une inflammation.

**Immunomodulateur** : Médicament qui modifie certaines fonctions du système immunitaire (ex. : Avonex, Betaseron, Copaxone, Rebif). Ces médicaments réduisent la gravité, la durée et la fréquence des poussées et contribuent aussi à diminuer le nombre de nouvelles lésions.

**Immunosuppresseurs** : des traitements qui diminuent ou inhibent les réponses immunitaires naturelles de l'organisme, y compris les réponses dirigées contre les tissus de l'organisme lui-même.

**Incidence** : nombre de nouveaux cas d'une maladie dans une population particulière au cours d'une période définie.

**Index d'anticorps anti-VJC** : le titre des anticorps anti-JC dans le sérum sanguin, déterminé par le test Stratify JCV, qui est une analyse immuno-enzymatique (ELISA) en deux étapes qui, à partir de pseudo-particules virales, détecte les anticorps anti-JCV dans le sérum des patients atteints de SEP.

**Innocuité** : qualité, caractère d'une chose qui n'est pas nuisible.

**Invalidité** : selon l'Organisation Mondiale de la Santé, une invalidité (résultant d'une déficience) correspond à une restriction dans l'accomplissement d'une activité ou à une impossibilité d'exécuter celle-ci d'une façon normale pour un être humain.

**Maladie auto-immune** : Processus dans lequel le système immunitaire cause une maladie en s'attaquant par erreur à des cellules, des organes ou des tissus sains.

**Myéline** : substance blanchâtre entourant les fibres nerveuses dans le système nerveux central, composée de lipides (graisses) et de protéines. La myéline sert d'isolation et permet la conduction efficace de l'influx nerveux.

**Myélinisation** : processus par lequel les oligodendrocytes forment la myéline

**Névrite optique** : inflammation du nerf optique qui se manifeste par une diminution de l'acuité visuelle d'un œil, la plupart du temps transitoire et très souvent douloureuse.

**Oligodendrocyte** : type de cellule qui est à l'origine de la formation des gaines de myéline dans le système nerveux central.

**Placebo** : composé inactif non médicamenteux ayant la même apparence que le médicament faisant l'objet de l'étude.

**Plaque** : région du système nerveux central où le tissu est inflammé ou démyélinisé.

**Potentiels évoqués visuels (PEV)** : test au cours duquel l'activité électrique du cerveau, en réponse aux stimuli visuels, est enregistrée par un électroencéphalographe et analysée à l'aide d'un ordinateur. La démyélinisation entraîne un ralentissement du temps de réponse. **Poussée clinique** : poussée qui se manifeste par des symptômes observables au cours de l'examen de la

patiente ou du patient, contrairement à des changements observables uniquement à la suite d'examens paracliniques et à l'aide d'imagerie.

**Poussée de sclérose en plaques :** apparition d'un ou de plusieurs nouveaux symptômes neurologiques qui persistent au moins 24 heures, ou aggravation d'un ou de plusieurs anciens symptômes neurologiques qui persistent pendant au moins 24 heures, en l'absence de fièvre ou d'infection. Une poussée dure en moyenne de 3 à 12 semaines, mais peut durer jusqu'à 6 ou 8 mois.

**Prévalence :** le nombre de personnes atteintes d'une maladie dans une population donnée, à un moment donné, sans distinction entre les cas nouveaux et les cas anciens.

**Protéine basique de la myéline (MBP) :** protéine associée à la myéline du système nerveux central, présente en concentration plus élevée que la normale dans le liquide céphalo-rachidien des sujets atteints de SEP.

**Rémission :** période pendant laquelle les symptômes diminuent ou disparaissent temporairement.

**Sclérose :** durcissement des tissus. Dans la SEP, le tissu cicatriciel se forme quand la myéline a été détériorée.

**Signe de Lhermitte :** sensation anormale de décharge électrique ou de picotements parcourant de haut en bas la colonne vertébrale, ainsi que les membres supérieurs ou inférieurs, déclenchée quand la tête est penchée vers l'avant, le menton touchant la poitrine.

**Spasticité :** augmentation du tonus musculaire qui entraîne une raideur, accompagnée souvent de crampes ou de douleur.

**Tétraplégie :** paralysie des quatre membres. Synonyme de quadriplégie.

**Trouble cognitif :** altération de la fonction cognitive causée par un traumatisme ou une maladie. Il apparaît à différents degrés chez certains patients atteints de SEP. La mémoire, la concentration, le traitement de l'information et les fonctions d'exécution sont les plus souvent touchés.

**Uhthoff :** phénomène caractérisé par l'incapacité à tolérer la chaleur ; se traduit par l'exacerbation des symptômes en SEP.

## Liste des abréviations

---

<b>Ac</b>	Anticorps
<b>ADN</b>	Acide Désoxyribonucléique
<b>ADCC</b>	Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marche
<b>BHE</b>	Barrière Hémato-Encéphalique
<b>CAM</b>	Complexe d'Attaque Membranaire.
<b>CDC</b>	Cytotoxicité Dépendante du Complément.
<b>CD 19</b>	Cluster de Différenciation 19
<b>CHU</b>	Centre Hospitalier Universitaire
<b>EDSS</b>	Expanded Disability Status Scale
<b>Fab</b>	Fragment antigen-binding.
<b>Fc</b>	Fragment cristallisable.
<b>EGS</b>	Edmus Grading Scale
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>Gd</b>	Gadolinium
<b>HACA</b>	Anticorps Humain Anti-Chimérique.
<b>HAMA</b>	Anticorps Humain Anti-Humain.
<b>IFN</b>	Interferon
<b>Ig</b>	Immunoglobuline
<b>IRIS</b>	Syndrome Inflammatoire de Reconstitution Immunitaire
<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>ISMA</b>	Inhibiteurs Sélectifs des Molécules d'Adhésion
<b>IV</b>	Intra veineux (neuse)
<b>JCV</b>	Virus John Cunningham
<b>LCR</b>	Liquide Céphalo-Rachidien
<b>LEMP</b>	Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive
<b>MedDRA</b>	Dictionnaire Médical pour les Activités Réglementaires.
<b>NCG</b>	Neuropathie à Cellules Granulaires.
<b>NEDA</b>	No Evidence of Disease Activity (Aucune preuve d'activité de la maladie)
<b>NK</b>	Natural Killer
<b>PE</b>	Potentiel Evoqué
<b>PEV</b>	Potentiel Evoqué Visuel
<b>P-P</b>	Progressive Primaire
<b>RCP</b>	Résumé des Caractéristiques des Produits
<b>R-R</b>	Récurrente-Rémittente
<b>RTU</b>	Recommandation Temporaire d'Utilisation.
<b>SEP</b>	Sclérose En Plaques
<b>SNC</b>	Système Nerveux Central

<b>S-P</b>	Secondairement Progressive
<b>TAP</b>	Taux Annualisé de Poussées
<b>TCR</b>	T Cell Receptor
<b>TH1</b>	Lymphocyte T Helper 1
<b>TH2</b>	Lymphocyte T Helper 2
<b>TNF</b>	Tumor Necrosis Factor
<b>VCAM-1</b>	Vascular Cell Adhesion Molecule-1
<b>VLA-4</b>	Very Late Antigen-4

## Liste des tableaux

### Etat de l'art

<b>Tableau n° 01:</b> Facteurs pronostiques de la SEP. ....	12
<b>Tableau n° 02:</b> Critères de Mac Donald 2017, différentes situations rencontrées. ....	14
<b>Tableau n° 03:</b> Immunomodulateurs dans la SEP formes galéniques et dosages. ....	21
<b>Tableau n° 04 :</b> Nomenclature du natalizumab et rituximab. ....	32
<b>Tableau n° 05:</b> Description du natalizumab. ....	33
<b>Tableau n° 06:</b> Effets indésirables liés au natalizumab (TYSABRI®). ....	39
<b>Tableau n° 07:</b> Description du rituximab (MABTHERA®). ....	41

### Article 01 : Efficacité et sécurité à long terme du Natalizumab dans la sclérose en plaques : Revue Systématique

<b>Tableau n° 01.</b> Critères de sélection des études de la revue (PICOS). ....	62
<b>Tableau n° 02.</b> Incidence des infections opportunistes, des tumeurs malignes et de la LEMP pendant les 3 premières années de traitement au natalizumab, après 3 ans de traitement au natalizumab et pendant toute la durée du traitement ..... 69	69
<b>Tableau n° 03.</b> Évènements indésirables liés au traitement survenu dans la population de sécurité de la partie 1 et de la partie 2. ....	72
<b>Tableau n° 04.</b> Évènements indésirables graves liés au traitement dans la population de sécurité dans la partie 1 et la partie 2. ....	72

### Article 02 : Efficacité et sécurité du Rituximab dans le traitement de la sclérose en plaques : Revue Systématique

<b>Tableau n° 01.</b> Critères de sélection des études de la revue (PICOS). ....	89
<b>Tableau n° 02.</b> Résumé des caractéristiques de bases des études incluses dans la revue ..... 93	93
<b>Tableau n° 03.</b> Évènements indésirables (EI) chez 317 patients atteints de SEP traités par le rituximab. ....	98

## Liste des figures

### Etat de l'art

<b>Figure n° 01</b> : Physiopathologie de la sclérose en plaques. ....	9
<b>Figure n° 02</b> : Différentes étapes physiopathologiques de la SEP. ....	10
<b>Figure n° 03</b> : IRM du cerveau d'un patient atteint de SEP. ....	15
<b>Figure n° 04</b> : Echelle EDSS pour l'évaluation de la sclérose en plaques.....	18
<b>Figure n° 05</b> : Mécanisme d'action des immunomodulateurs dans la SEP. ....	20
<b>Figure n° 06</b> : Stratégie thérapeutique de la SEP. ....	29
<b>Figure n° 07</b> : Différentes classes de biomédicaments d'après le VIDAL. ....	30
<b>Figure n° 08</b> : Structure générale d'un anticorps monoclonal thérapeutique. ....	31
<b>Figure n° 09</b> : Mécanisme d'action du natalizumab. ....	35
<b>Figure n° 10</b> : Mécanisme d'action du rituximab. ....	42

### Article 01 : Efficacité et sécurité à long terme du Natalizumab dans la sclérose en plaques : Revue Systématique

<b>Figure n°01</b> : L'organigramme PRISMA, illustrant le flux d'informations à travers les différentes phases d'une revue systématique.....	64
<b>Figure n°02</b> :Taux annualisé de poussées (TAP) pendant chaque année de traitement au natalizumab. ....	72
<b>Figure n°03</b> : Probabilité cumulative estimée d'une aggravation de l'incapacité confirmée .....	73
<b>Figure n°04</b> : Délai de confirmation de la progression de l'invalidité sur le critère d'évaluation à composantes multiples dans les parties 1 et 2 .....	75
<b>Figure n°05</b> : Scores TAP (RRA) et EDSS par an avant et après l'arrêt du natalizumab.....	74

### Article 02 : Efficacité et sécurité du Rituximab dans le traitement de la sclérose en plaques : Revue Systématique

<b>Figure n°01</b> : Organigramme PRISMA, illustrant le flux d'informations à travers les différentes phases de la revue. ....	93
<b>Figure n°02</b> : Taux annualisé de poussées et proportion de patients exempts de poussées. ....	97
<b>Figure n°03</b> : Taux annualisé de poussées au cours des deux années précédant le traitement au rituximab et des deux années suivant le début du traitement au rituximab, selon l'évolution de la SEP.....	98

## Liste des annexes

<b>Annexe n°01.</b> Fiches de renseignement et de suivi des patients sous Natalizumab/Rituximab.....	107
--	-----

### **Article 01 : Efficacité et sécurité à long terme du Natalizumab dans la sclérose en plaques : Revue Systématique**

<b>Annexe n°01.</b> Comptabilité annuelle des patients dans TOP .....	79
<b>Annexe n°02.</b> Taux de poussées dans l'année précédant la période de traitement indiquée pour les patients qui ont continué à prendre du natalizumab après la période ou qui ont arrêté le natalizumab pendant la période. ....	81
<b>Annexe n°03.</b> Scores de l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) de l'inscription à la dixième année dans la population générale.....	82
<b>Annexe n°04.</b> Données démographiques de base et caractéristiques cliniques de l'étude TOP.....	83
<b>Annexe n°05.</b> Caractéristiques cliniques de base de la population en intention de traitement dans l'étude ASCEND.....	84
<b>Annexe n°06.</b> Caractéristiques des patients de référence à l'inclusion de la cohorte TYSTEN. ....	84
<b>Annexe n°07.</b> Incidences des effets indésirables graves dans l'étude TOP.....	85

### **Article 02 : Efficacité et sécurité du Rituximab dans le traitement de la sclérose en plaques : Revue Systématique**

<b>Annexe n°01.</b> Proportion de patients exempts de nouvelles lésions Gd +.....	104
<b>Annexe n°02.</b> Proportion de patients présentant des changements EDSS sous rituximab. ....	104
<b>Annexe n°03.</b> Événements indésirables et événements indésirables graves (population de sécurité).105	
<b>Annexe n°04.</b> Événements indésirables (EI) non liés à la perfusion par gravité, type et fréquence, pour 822 patients atteints de SEP traités au rituximab dans 3 centres suédois de SEP (hôpitaux universitaires d'Umeå, Sahlgrenska et Karolinska). ....	106

## INTRODUCTION

---

**L**a Sclérose En Plaques (SEP) est une maladie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central ; elle est considérée comme la première cause d'handicap non traumatique chez les jeunes adultes. [1]

Décrite initialement par J.M. Charcot et A. Vulpian en 1868, la SEP affecte environ 2.3 million de gens dans le monde avec un sexe ratio indiquant une prédominance féminine (elle touche environ deux fois plus de femmes que d'hommes). Sa prévalence dans le monde est variable en fonction des régions étudiées ; l'Algérie est considérée comme une zone à prévalence moyenne qui est estimée à 30 à 40/100.000 habitants. [2-4]

Dans 80 % des cas, la phase initiale de la maladie est caractérisée par la survenue de déficits neurologiques subaigus et régressifs, appelés « poussées de sclérose en plaques ». Cette évolution définit la forme « récurrente-rémittente » de la maladie. Dans 20 % des cas, le ou les déficits neurologiques apparaissent progressivement, définissant les deux formes « progressive primaire » et « secondairement progressive ». [5]

Parmi les approches thérapeutiques de la SEP, certaines visent à lutter contre la réaction auto-immune ou les phénomènes inflammatoires, d'autres visent à promouvoir la remyélinisation et la réparation des lésions. Le traitement de fond est essentiellement constitué par les immunomodulateurs (les interférons et l'acétate de glatiramère) et les immunosuppresseurs ; ces derniers sont généralement prescrits en deuxième ligne pour des formes plus actives de SEP avec un nombre important de lésions, ou lors de l'échec des traitements de première ligne. [6-8]

Les biothérapies dont le nombre augmente graduellement sont une révolution thérapeutique dans le sens où elles permettent de poursuivre l'objectif d'une absence d'activité clinique et radiologique de la maladie, chez les patients atteints de SEP. Elles sont d'une efficacité supérieure à celle des traitements classiques grâce à leur action plus ciblée qui permet de bloquer certaines voies d'activation et de migration de populations clés dans la pathogénèse de la SEP. [8]

Le natalizumab (Tysabri®), est le premier anticorps monoclonal humanisé indiqué dans le traitement de la SEP. Après plusieurs décennies d'hégémonie du lymphocyte T, des travaux

récents ont suggéré l'importance du lymphocyte B dans les maladies auto-immunes. C'est pour cette raison qu'émerge depuis peu l'idée d'utiliser des thérapeutiques antilymphocytaires B, en particulier le rituximab (Mabthera®) ; un anticorps monoclonal humanisé chimérique anti-CD20 ; dans le traitement de la SEP. [9,10]

Vue la diversité des formes de la SEP et la nouveauté des biothérapies dans l'arsenal thérapeutique en général et de façon restrictive dans l'arsenal des thérapies des maladies auto-immunes ; on s'est posé alors les questions suivantes :

Les biothérapies disponibles au CHU de Tizi-Ouzou prescrites pour traiter la sclérose en plaques sont –elles efficaces à long terme ? et quels sont leurs profils de sécurité en particulier à long cours ?

Dans l'objectif de répondre à cette problématique ; notre travail s'efforce dans sa première partie à décrire succinctement la pathologie « SEP » et ses traitements en particulier les biothérapies « natalizumab (NTZ) et rituximab (RTX) » qui seront étudiés plus en détails. La seconde partie est un travail personnel qui comporte :

- Une étude de cas de patients atteints de la SEP suivis au niveau du service de neurologie du CHU de Tizi-Ouzou.

La réalisation de deux revues systématiques de la littérature qui auront pour objectif le recueil et l'évaluation des données disponibles concernant l'efficacité et la sécurité des deux biothérapies le NTZ et le RTX à long terme.



# La sclérose en plaques

## 1. Définition

La sclérose en plaques est une affection chronique du système nerveux central (SNC) associant une composante auto-immune inflammatoire et une composante neurodégénérative aboutissant à l'apparition de foyers de démyélinisation disséminés au sein de la substance blanche du système nerveux central (SNC) et prédominant au niveau des régions périventriculaires des hémisphères cérébraux, du nerf optique, de la moelle épinière et du cervelet ; elle évolue par poussées successives plus ou moins récessives, survenant à intervalles irréguliers dont la durée est imprévisible.[11-13]

## 2. Historique et épidémiologie

### 2.1. Historique

#### 2.1.1. Premières descriptions

Au cours des siècles précédents, plusieurs descriptions dans différentes communautés ont été faites de gens qui ont présenté des symptômes de paralysie à évolution lente, avec des épisodes d'engourdissement, d'étourdissements, de troubles de vision et de diminution de leur capacité à se déplacer. Ce processus prenait souvent de nombreuses années, généralement des décennies. [14]

Les documents les plus anciens relatant des troubles cliniques pouvant correspondre à la SEP remontent à la fin du XIV<sup>ème</sup> siècle, ces textes ont permis d'identifier les premières descriptions d'une personne possiblement atteinte de SEP, nommément sainte Ludivine de Schiedam (5) issue d'une ancienne famille noble en Hollande. Un deuxième cas plus ancien fut celui d'Auguste d'Este, petit-fils de George III roi du Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande vers la fin de XVII<sup>ème</sup> siècle. En se basant sur son journal où il consacre des passages à l'historique de ses symptômes ; on suggère aujourd'hui qu'il avait été touché par la SEP. [14,15]

Ce n'est qu'à partir du XIX<sup>ème</sup> siècle qu'on a pu progressivement distinguer les caractéristiques de cette maladie. Il convient de citer les premières représentations des lésions anatomiques de la moelle sous forme de tache en îles- par Jean Cruveilhier en 1838 et la mise en évidence en 1863 d'une inflammation de la substance blanche qui serait responsable de la démyélinisation par Eduard Rindfleisch. Le terme sclérose en plaques est utilisé pour la première fois en 1866

par Alfred Vulpian. Deux ans après Jean-Martin Charcot définit la SEP en faisant une synthèse des travaux et connaissances accumulées au cours des décennies précédentes. [15, 16]

### 2.1.2. Charcot et la méthode anatomo-clinique

Jean-Martin Charcot, neurologue français, a commencé à étudier attentivement et à prendre note de l'image clinique de ces patients dans un fichier pour être suivi plus tard jusqu'à l'autopsie développant ainsi sa technique de corrélation de l'image clinique avec la pathologie à leur mort, un processus qu'il avait appelé système anatomo-clinique.

Dans sa description clinique J.M Charcot s'est beaucoup inspiré d'une de ses servantes chez laquelle il avait posé le diagnostic de syphilis de la moelle épinière, mais à l'autopsie il fit la découverte de petites taches typique de la SEP ; ce fut sa première corrélation anatomo-clinique [14, 17]

### 2.1.3. Le XX siècle

Le XXème siècle fut marqué, dès le lendemain de la première guerre mondiale par le développement de la biologie. Au début de cette période on considérait que la SEP était presque certainement infectieuse, faisant suite à des maladies infectieuses telle que la typhoïde, la rougeole...etc.

A partir des années 30 l'immunologie se développe et parallèlement, l'encéphalite allergique expérimentale (EAE) connue en 1933 devient le modèle animal permettant d'étudier les mécanismes responsables de démyélinisation et enfin Alvin A Kabbat qui confirme la composante immunologique de la maladie fit pencher la balance en faveur d'une appartenance de la SEP aux maladies immunitaires. [16-18]

La fin du 20ème siècle est marquée par le perfectionnement des essais thérapeutiques et par l'essor de nouveaux outils diagnostiques tels que les potentiels évoqués visuels, auditifs, sensitifs, l'examen du liquide céphalo-rachidien par la recherche qualitative de bandes oligoclonales et quantitatives d'immunoglobine G (IgG), et l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Les années 1970-80, suite aux affaires du Stalidon en 1954 puis de la Thalidomide en 1957, ont conduit à renforcer la notion du « rapport efficacité / tolérance » et à prouver l'efficacité en éliminant l'effet placebo. C'est le développement des « essais cliniques randomisés en

double aveugle » et l'évolution vers une médecine « basée sur les preuves » (EBM) dans laquelle les maladies sont définies d'abord par des considérations statistiques.

Durant cette période, les traitements les plus utilisés aujourd'hui pour traiter la maladie ont vu le jour. La première Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne est délivrée pour le Betaféron dans les formes rémittentes en 1995 après une période préalable d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). Cette même année, on verra les premières publications de l'acétate de glatiramere, avec une AMM en 2002.

L'Avonex est également prescrit dans les formes rémittentes en décembre 1997.

Le Rebif sera mis sur le marché en décembre 1998 avec le dosage de 22µg, en août 2000 pour le dosage de 44µg.

Une évolution parallèle des critères diagnostiques et des critères d'évaluation des traitements se met en place pour s'adapter à cette finalité thérapeutique. Les critères cliniques de WI Mc Donald (2001) seront adoptés et mieux adaptés aux protocoles.

A ce jour, même si la pathogénie reste encore mal connue, la prise en charge se fonde sur une approche pluridisciplinaire. [15, 16]

## 2.2. Epidémiologie

La SEP touche environ 2.3 millions de gens dans le monde avec une prédominance féminine (un sex-ratio de 3/2). Sa distribution géographique n'est pas liée au hasard ; la prévalence décroît du nord au sud dans l'hémisphère nord et du sud au nord dans l'hémisphère sud et elle est plus faible dans les régions équatoriales. [19,20]

L'Algérie est considérée comme une zone de prévalence moyenne de la SEP, elle est estimée à 20/100000 habitants selon l'Organisation Mondiale de la Santé (l'OMS) ; mais en réalité elle serait de l'ordre de 30 à 40/100000 du fait d'un meilleur diagnostic et une meilleure organisation des soins de santé permettant de détecter plus facilement la maladie. [21]

La SEP débute dans environ 70 % des cas entre 20 et 40 ans, plus tôt dans 10% des cas, plus tard dans 20 % des cas et très rarement avant 15 ans ou après 50 ans. [11]

### 3. Etiologies et physiopathologie

#### 3.1. Etiologies

L'étiologie de la SEP reste pour une grande part inexpliquée, mais on admit que c'est une maladie multifactorielle. Les facteurs impliqués sont d'ordres génétiques ou liés à l'environnement. [22]

##### 3.1.1. Facteurs génétiques (liés au système HLA)

Le risque de développer une SEP est accru chez les membres de la même famille et chez la population caucasienne comme on a démontré que des jumeaux monozygotes ont un risque 15 fois plus élevé de SEP que des jumeaux hétérozygotes lorsque l'un des jumeaux est atteint. [11]

##### 3.1.2. Facteurs environnementaux

Le caractère environnemental est démontré par les études de migration ; en effet la migration avant l'âge de 15 ans d'un pays de faible prévalence vers un pays de forte prévalence est associée à un risque de développer une SEP à une prévalence identique du pays d'accueil. Plusieurs infections survenues au cours de l'enfance tel que l'infection au virus de l'Epstein Barr (EBV) pourraient probablement être impliquées dans la genèse de la maladie. Divers facteurs sont aussi mis en cause : une carence en vitamine D constitue un facteur de risque, le tabagisme...etc. [13,22]

#### 3.2. Physiopathologie

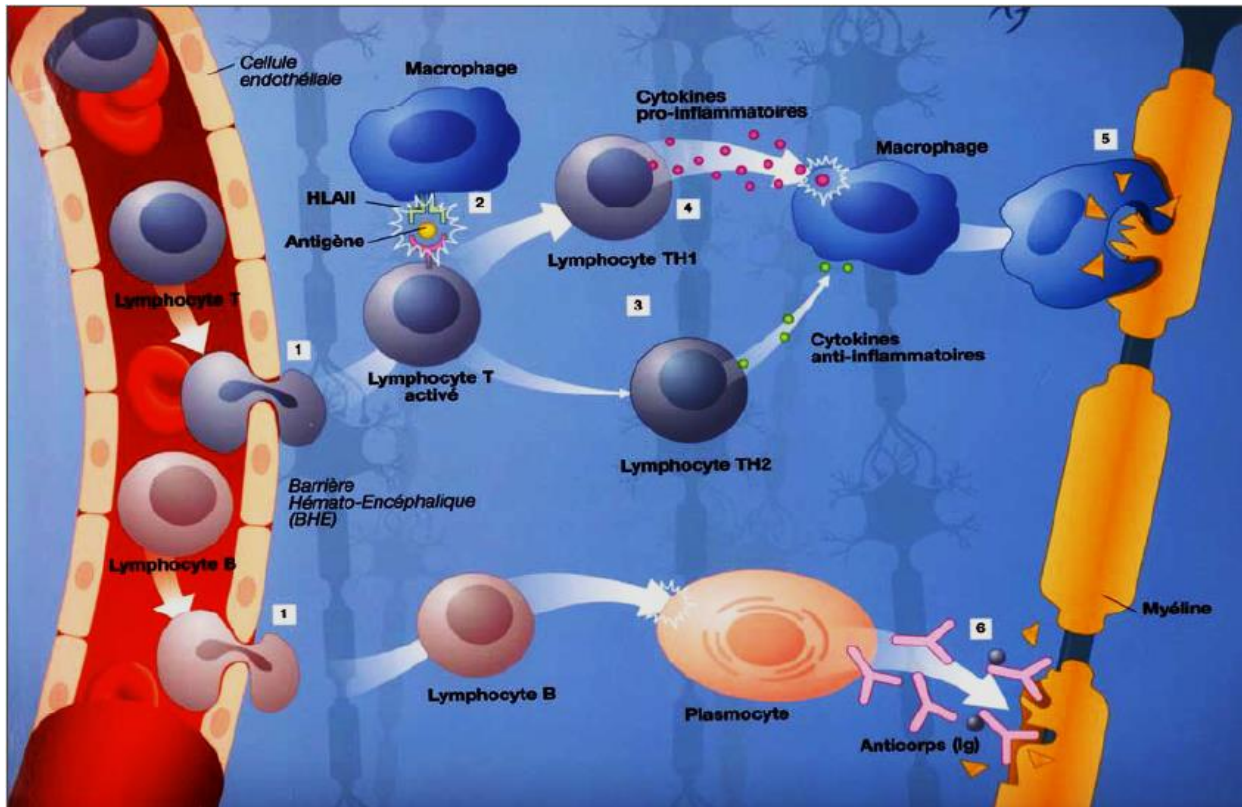
Le système nerveux central (SNC), constitué de l'encéphale et de la moelle épinière est le siège de l'activité neurologique dans le corps humain. Le neurone ; unité fonctionnelle du SNC est capable par sa configuration cellulaire spécifique de générer, recevoir, analyser et transmettre des informations sous forme de signaux électriques (influx nerveux). Pour se faire le neurone est constitué de dendrites qui sont des prolongements cytoplasmiques du corps cellulaire servant à la réception de l'influx nerveux ; un axone qui est un prolongement cytoplasmique épaissi et allongé et qui permet à l'influx nerveux de se propager à de grande distance du corps cellulaire. Certains axones sont entourés d'une gaine de myéline ; celle-ci les protège et accélère la transmission du signal nerveux. [23]

La myéline du système nerveux central constitue la cible du processus pathologique, qui est marqué par une inflammation, focale et aléatoire, au sein de la substance blanche (formant ce que l'on appelle les plaques), puis une destruction, ou démyélinisation. Cette démyélinisation

conduit à une altération de la conduction de l'influx nerveux le long de l'axone, entraînant une déformation puis une perte de l'information transmise. Dans un second temps, la conduction nerveuse peut cependant être restaurée grâce un mécanisme de remyélinisation ou à l'apparition de canaux sodiques le long de l'axone démyélinisé. Cette restauration fonctionnelle permet d'expliquer les phases de rémission suivant les poussées. À plus long terme, une perte des oligodendrocytes, qui fabriquent la myéline du SNC, et une dégénérescence des axones entraînent un handicap neurologique irréversible. Des avancées récentes parlent de phases inflammatoires et neurodégénératives corrélées aux stades des handicaps.

La réaction initiale serait liée à une activité anormale de certaines sous-populations lymphocytaires impliquées dans la régulation des phénomènes inflammatoires. De manière simplifiée, il existerait un déséquilibre entre les lymphocytes Th1 (pro-inflammatoires) et les lymphocytes Th2 (anti-inflammatoires) en faveur de la réponse type Th1. Après activation, des lymphocytes Th1 auto-réactifs traverseraient la barrière hématoencéphalique et initieraient un processus inflammatoire au sein du SNC, qui s'auto-entretient ensuite par démasquage de nouveaux auto-antigènes. Les lymphocytes B mémoires seraient également en cause dans la physiopathologie et constituent une nouvelle cible pharmacologique.

Les mécanismes physiopathologiques sont en fait beaucoup plus complexes et encore incomplètement élucidés. [24]

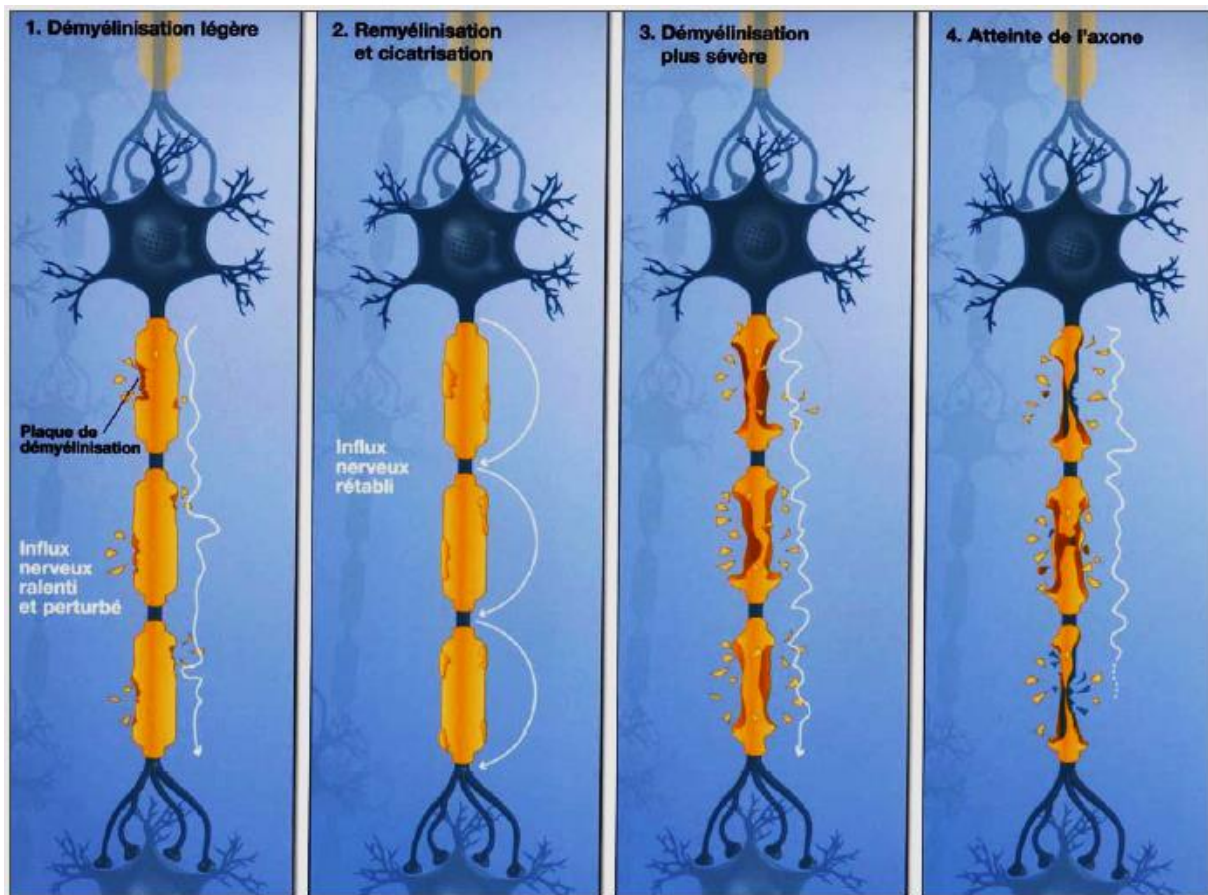


**Figure n° 01: Physiopathologie de la sclérose en plaques.**

Attaquées par les lymphocytes, les gaines de myéline sont altérées, ce qui perturbe ou empêche la circulation de l'information. La maladie se manifeste par des poussées inflammatoires qui entraînent la démyélinisation.

En résumé ; la physiopathologie de la maladie se déroule en quatre grandes étapes qui sont détaillées ci-dessous : (Voir figure n°02)

- ✚ **Dans un premier temps**, l'atteinte de la gaine de myéline est généralement légère (sans atteinte initiale des axones). La conduction de l'influx nerveux est ralentie et perturbée.
- ✚ **Une remyélinisation**, c'est-à-dire une perte des oligodendrocytes, plus ou moins complète est possible, s'accompagnant d'une cicatrisation. Elle explique donc la récupération clinique après une poussée (handicap réversible).
- ✚ **La démyélinisation** peut en revanche s'aggraver. La conduction de l'influx nerveux est très ralentie et perturbée.
- ✚ Au fil du temps, une atteinte et une destruction de l'axone lui-même peut se produire, expliquant les séquelles après les poussées (handicap irréversible). [25]



**Figure n° 02:** Différentes étapes physiopathologiques de la SEP.

## 4. Formes cliniques et pronostic de la sclérose en plaques

### 4.1. Formes cliniques de la SEP

La SEP se présente sous de nombreuses formes qui varient en fonction de l'interaction entre deux évènements cliniques fondamentaux qui sont d'une part la poussée et d'autre part la progression du handicap dans le temps. On distingue essentiellement quatre formes cliniques principales :

#### 4.1.1. Forme Rémittente-Récurrente (SEP-RR)

C'est la forme la plus courante. Elle se retrouve chez 80 à 90% des cas et se caractérise exclusivement de poussées qui sont des épisodes de dysfonctionnement neurologique pouvant durer 24h à quelques jours avec des périodes de remissions associées ou non à des séquelles qui restent stables entre deux épisodes. [26]

#### 4.1.2. Forme Secondairement Progressive (SEP-SP)

C'est l'évolution naturelle tardive de la forme RR avec ou sans poussées surajoutées durant laquelle le handicap de la personne atteinte ne peut que s'amplifier. La progression se fait généralement de façon insidieuse et se produit même parfois à l'arrière-plan des rechutes cliniques. La forme SP peut toucher tous les patients initialement rémittents, après une période plus au moins longue de 10 à 15 ans. [22, 26]

#### 4.1.3. Forme primaire progressive

C'est une maladie à évolution d'emblée chronique, progressive et irréversible. La progression de cette maladie est indépendante des poussées mais il y a clairement des rechutes aiguës avec ou sans rétablissement, les périodes entre ces rechutes sont marquées par une progression continue. Contrairement aux autres formes ; il n'y a pas de prévalence féminine (sex-ratio proche de 1) et débute en moyenne un peu plus tardivement, vers 40 ans. [27, 28]

#### 4.1.4. Forme rémittente progressive ou progressive à rechutes

Il existe clairement, dès le diagnostic, une évolution progressive mais avec d'authentiques poussées surajoutées avec ou sans récupération et des périodes entre les poussées où il existe clairement une aggravation continue. Cette forme est parfois apparentée aux formes primaires progressives avec poussées surajoutées. [29]

## 4.2. Pronostic

Comme tous les malades atteints de maladies chroniques, les patients atteints d'une SEP se retrouvent à prendre de décisions concernant le traitement, la carrière professionnelle et le planning familial ; des décisions qui sont basées sur le pronostic de la maladie. Mais toutefois il est difficile de faire un pronostic précis vu la nature et la gravité des symptômes qui varient d'un patient à l'autre. Plusieurs facteurs sont potentiellement pronostiques d'une bonne ou d'une mauvaise évolution : ils sont classés dans le tableau ci-dessous. [30]

**Tableau n° 01: Facteurs pronostiques de la SEP.**

Facteurs pronostiques	Facteurs potentiels d'un bon pronostic	Facteurs potentiels d'un mauvais pronostic
Sexe	Femme	Homme
Age	< 40 ans	> 40 ans
Symptômes	Prédominance de troubles sensitifs / névrite optique	Prédominance de trouble moteur, cérébelleux ou symptômes cognitifs
Forme clinique	Récurrente-rémittente (RR)	Progressive primaire (PP)
Poussées	Peu fréquentes avec un bon rétablissement	Fréquentes, sévère avec un mauvais rétablissement
IRM	Lésions légères à activité modeste avec une progression lente + une légère atrophie	Lésions importantes à activité persistante avec une progression rapide + atrophie importante
Progression du handicap	Léger	Important

## 5. Symptômes

Comme évoqué auparavant, au cours de la SEP différentes zones du SNC peuvent être affectées par une atteinte inflammatoire et démyélinisante aboutissant à la formation de plaques. La localisation des plaques définit la nature des symptômes. Ainsi les symptômes de la SEP sont très variables d'une personne à l'autre et souvent d'une poussée à l'autre chez la même personne. Ils peuvent correspondre à :

- **Troubles liés à l'atteinte pyramidale** qui se traduisent principalement par des troubles de la motricité et de la spasticité c'est-à-dire une raideur excessive dans les muscles.
- **Troubles sensitifs** : il s'agit de sensations de fourmillements, de picotements, d'engourdissements, de brûlures, de ruissellement, de peau cartonnée, des sensations de

décharges électriques le long de la colonne vertébrale apparaissant à la flexion de la tête (signe de Lhermitte).

- **Troubles visuels** : représentent environ 20% des premiers symptômes se traduisant notamment par des névrites inflammatoires optiques caractérisant une inflammation du nerf optique conduisant à une baisse de l'acuité visuelle voire une perte d'une partie de la vision.
- **Troubles liés à l'atteinte cérébelleuse** qui conduisent essentiellement à des faiblesses musculaires, des troubles de l'équilibre et une maladresse des gestes (ataxie) avec des troubles de la coordination motrice.
- **Autres symptômes : la SEP peut se manifester par**
  - ✚ Atteinte d'autres nerfs crâniens aboutissant souvent à la paralysie faciale (périphérique ou centrale) ;
  - ✚ Troubles digestifs, génito-sphinctériens et sexuels ;
  - ✚ Troubles émotionnels et psycho-cognitifs se présentant sous la forme de difficultés de concentration et de l'attention, de troubles de la mémoire, d'un syndrome anxio-dépressif, une indifférence à l'égard de toute chose.
  - ✚ Fatigue : ce symptôme est extrêmement fréquent dans la SEP. Elle peut avoir un impact sur la capacité du patient à travailler, à être physiquement actif et à s'impliquer dans des activités sociales. Pour certains, il peut s'agir d'un des caractéristiques les plus invalidantes de la maladie. [31]

## 6. Diagnostic

Il n'existe pas de marqueurs diagnostiques spécifiques, de ce fait, le diagnostic de la SEP repose sur la combinaison d'éléments cliniques, radiologiques et biologiques, qui ont pour objectif la mise en évidence de l'existence d'une maladie inflammatoire du SNC présentant des caractères de dissémination spatiale (DIS) et temporelle (DIT) et l'exclusion des diagnostics différentiels. [32,33]

### 6.1. Critères de diagnostic

Les critères diagnostiques de la SEP n'ont cessé d'évoluer au cours du temps, parallèlement aux progrès technologiques, l'accumulation de nouvelles données et la révision régulière des consensus, permettant un diagnostic et une prise en charge thérapeutique plus précoce, avec de meilleures sensibilité et spécificité. [32]

Jusqu'en 2001, les critères utilisés étaient ceux de Poser 1983, puis les critères de Mac Donald ont été publiés en 2001, révisés en 2005 (Polman et al, 2005) et 2010 (Polman et al, 2011). En 2016 les membres du groupe MAGNIMS (Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis) proposent des révisions de certains critères de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). Une dernière révision des critères de Mac Donald a eu lieu en 2017 (**Voir tableau n°02**).[32,33]

**Tableau n° 02: Critères de Mac Donald 2017, différentes situations rencontrées. [34]**

➤ Poussées	Localisations	Critères complémentaires
Deux ou plus	Signes cliniques pour 2 localisations ou plus	Aucun
	Ou 1 localisation avec histoire évidente pour une précédente poussée	
Deux ou plus	Signe clinique pour 1 localisation	DIS démontrée par :
		-> 1 Lésion T2 dans deux localisations typiques (périventriculaire, juxta-corticale/ corticale, infratentorielle, médullaire) ou ; -Nouvelle poussée (différent site)
Une	Signes cliniques pour 2 localisations ou plus	DIT démontrée par :
		-Lésions symptomatiques ou asymptomatiques actives et non actives ou ;
		-Majoration des lésions T2 ou lésion gadolinium sur IRM de suivi ou ; -Nouvelle poussée ou ; -BOC positive
Une	Signe clinique pour 1 localisation	DIS et DIT doivent être démontrées

## 6.2. Diagnostics cliniques : anamnèse et examen neurologique

Dans un premier temps, le médecin réalise une anamnèse de base (antécédents médicaux du patient) et note les troubles rapportés par le patient ainsi que les symptômes constatés lors de l'examen des réflexes et des différentes fonctions neurologiques.

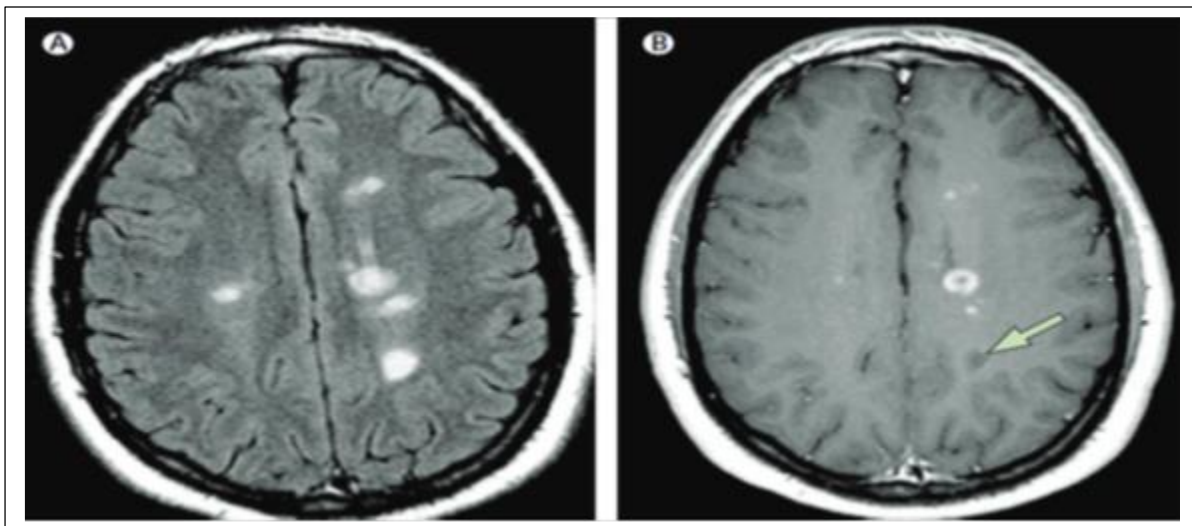
On effectue un bilan complet de la première poussée, afin notamment de localiser les foyers lésionnels. Il faut savoir qu'aucun symptôme, considéré isolément, n'est spécifique de la SEP.[35]

### 6.3. Diagnostics paracliniques

#### 6.3.1. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'examen paraclinique le plus utile au diagnostic est aujourd'hui l'imagerie par résonance magnétique (IRM). En effet, une analyse des caractéristiques lésionnelles d'une part, et de leur évolution dans le temps d'autre part, permet aujourd'hui de répondre aux conditions du diagnostic positif et différentiel. L'IRM pratiquée est encéphalique et médullaire. Il sera ainsi effectué dès le premier évènement clinique, sans attendre la survenue d'une seconde poussée, pour affirmer la dissémination temporelle. L'enjeu pourra en être le démarrage d'un traitement précoce. [35,36]

Pour cela les neurologues ont à leur disposition des séquences d'IRM différentes permettant de voir des lésions de la substance blanche sous forme d'hypersignaux T2 ou FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery) ou d'hyposignaux T1. Les lésions sont considérées comme récentes (moins de 3 semaines) lorsqu'elles sont associées à une ouverture de la barrière hématoencéphalique (BHE), objectivée par une prise de contraste (hypersignal) en T1 après l'injection de gadolinium (Voir figure n°03). [37]



**Figure n° 03: IRM du cerveau d'un patient atteint de SEP.**

**(A) Image axiale, FLAIR. Plusieurs lésions rondes et ovoïdes sont visibles en hypersignal.**

**(B) Séquence pondérée en T1 après injection de gadolinium. (Filippi et al., 2012)**

### 6.3.2. Étude des Potentiels Évoqués (PE)

Les potentiels évoqués : ce sont les réponses électriques enregistrées après stimulation d'un système sensoriel. Cet examen permet d'objectiver le ralentissement de la conduction nerveuse, en raison de la démyélinisation, en cas de latence prolongée. [38]

A présent, les potentiels évoqués, sont réservés aux situations pour lesquelles le diagnostic est difficile à poser (dissémination spatiale des formes progressives secondaires). Cependant, bien qu'aspécifiques, les PE sont anormaux dans 80 % des cas. [35]

Les Potentiels Évoqués Visuels (PEV) restent les plus couramment utilisés dans la SEP, notamment à cause de la fréquence des névrites optiques en début de la maladie.

### 6.3.3. Examen du liquide céphalo-rachidien (LCR)

L'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) met en évidence une réaction inflammatoire du système nerveux central et élimine un processus infectieux ou néoplasique. Le prélèvement du LCR se fait à l'aide d'une ponction lombaire réalisée par un médecin. La positivité du LCR portée par la présence de la synthèse d'immunoglobulines G (IgG) (index augmenté) ou de bandes oligoclonales permet de montrer l'inflammation du SNC. Les critères de McDonald font envisager l'étude du LCR lorsque l'évolution de l'IRM n'était pas suffisante pour affirmer une dissémination spatiale et/ou temporelle de la maladie après un premier épisode démyélinisant évocateur. [36, 39]

### 6.4. Syndrome Cliniquement Isolé (SCI)

Il s'agit du premier épisode de démyélinisation d'origine inflammatoire touchant le système nerveux. Il faut alors évaluer le risque statistique d'évolution vers une SEP. La première manifestation de la SEP est un SCI dans 85 % des cas.

Au cours de cet épisode, la personne atteinte peut présenter un seul trouble neurologique (atteinte monofocale) affectant les voies longues, le nerf optique, le tronc cérébral, comme elle peut en présenter plusieurs à la fois. Ces atteintes se traduisent par des symptômes moteurs, sensitifs ou cérébelleux ainsi que des troubles visuels. [36]

Devant une suspicion de SCI, une IRM centrée sur la lésion suspectée comme responsable des symptômes doit être réalisée et doit montrer pour retenir ce diagnostic, une lésion en hypersignal T2, iso- ou hyposignal T1 prenant généralement le gadolinium.

Le bilan du SCI doit comprendre dans tous les cas une IRM cérébrale à la recherche de lésions non symptomatiques évocatrices de maladie inflammatoire démyélinisante de type SEP. Ces lésions asymptomatiques ne sont pas systématiques mais leur présence conforte le diagnostic de SCI et permettent de prédire le risque ultérieur de SEP. [40]

### 6.5. Diagnostic différentiel

De nombreuses pathologies peuvent, par leur mode de début, produire une symptomatologie analogue à celle d'une SEP ; de ce fait un examen clinique général et la recherche de signes cliniques et/ou d'antécédents pouvant faire évoquer une atteinte extra-neurologique restent indispensables devant toute suspicion de SEP. Le terme de sclérose ne devra donc être utilisé que lorsque le diagnostic est certain. [31, 41]

Font partie de cette symptomatologie :

- **Maladies multifocales non démyélinisantes du système nerveux** tels que les vasculites cérébrales, neurosarcoïdoses, le syndrome des anticorps anti-cardiolipine, le syndrome de Sjögren, des métastases et des maladies paranéoplasiques du système nerveux central.
- **Maladies infectieuses** (ex. neuroborréliose, HIV, syphilis méningo-vasculaire, HTLV-1...etc.).
- **Maladies monophasiques démyélinisantes** telles que l'encéphalomyélite disséminée aiguë (ADEM), la variante de Marburg de la SEP aiguë, la sclérose concentrique (maladie de Balô).
- **Maladies démyélinisantes récidivantes** telle que l'encéphalomyélite multiphasique.
- **Maladies de la myéline** d'origine génétique telles que leucodystrophies.
- **Lésions isolées**, qui conduisent à une compression du système nerveux central, par exemple les tumeurs.
- **Malformations congénitales** tels que le syndrome Arnold-Chiari etc. [42]

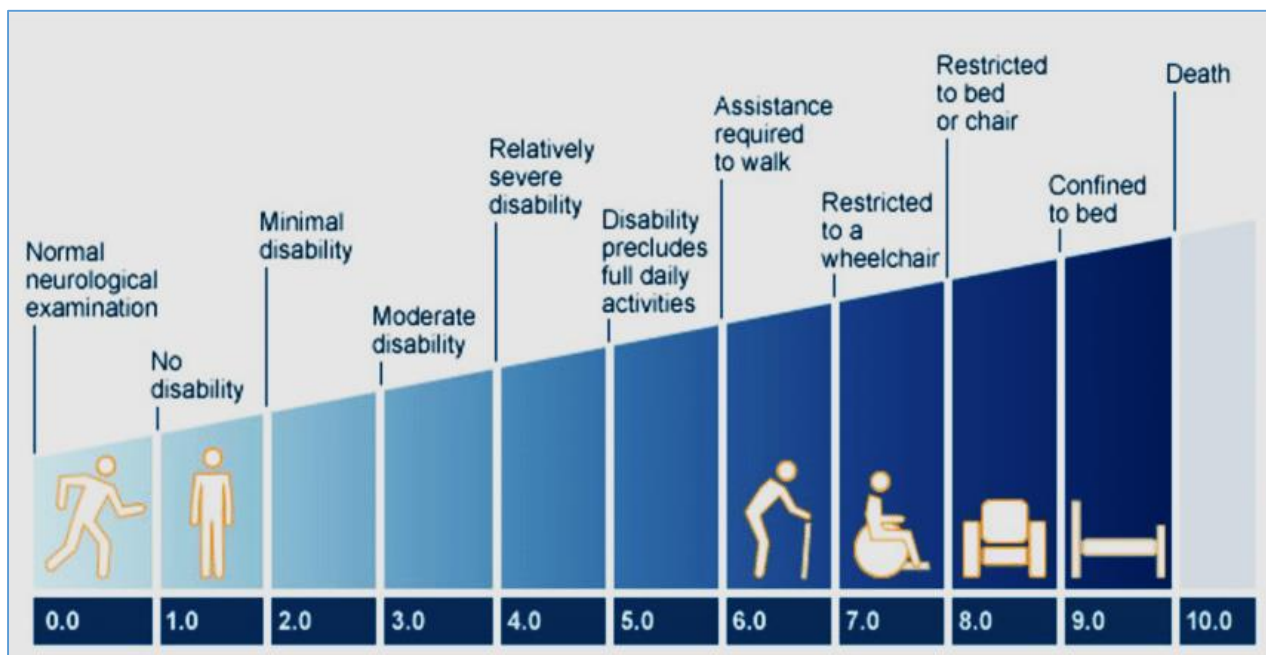
## 7. Mesure de l'évolution de la SEP par le score EDSS

La principale conséquence des symptômes de la SEP est l'apparition progressive d'un handicap principalement moteur ; afin d'évaluer ce handicap chez tous les patients de la même façon et pouvoir les suivre dans le temps et dans l'espace selon la même procédure, des échelles

d'évaluation ont été conçues. L'échelle *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) reste l'échelle de référence et la plus utilisée par les neurologues. [43]

Proposée par J.F Kurtzke en 1983, l'échelle EDSS est une échelle ordinale allant de 0 à 10 permettant d'évaluer le handicap selon huit systèmes fonctionnels : la fonction pyramidale, cérébelleuse, du tronc cérébrale, sensorielle et sensitive, vésico-sphinctérienne, visuelle, cérébrale et mentale, visuelle et en derniers lieu autres fonctions. [44]

Sur l'échelle EDSS le score 0 signifie un examen neurologique normal ; un score de 3,5 est calculé lorsqu'il y a un handicap modéré dans plus d'un système fonctionnel (par exemple visuel, cérébelleux, sensoriel, intestinal, vésical, etc.), mais le patient est capable de marcher une distance illimitée sans aide. Une note entre 4.0 et 6.0 indique une distance limitée de la marche. Un score de 6.0 indique la nécessité d'une aide unilatérale pour marcher (cane, béquille...), 6,5 une nécessité d'une aide bilatérale. Au-delà d'un score de 7 le patient est non ambulateur. Le 10 indique le décès du patient à cause de la SEP. [45]



**Figure n° 04:** Echelle EDSS pour l'évaluation de la sclérose en plaques.

L'échelle est chiffrée de 0 à 10. 0 pour un examen neurologique normal, jusqu'à 10 lors du décès du patient.

## 8. Traitements

Aucun médicament n'enraye cette maladie chronique. Le handicap est précoce et la moitié de la maladie se déroule dans un état de dépendance. Traiter un malade atteint de SEP signifie également lui apporter des soins pour améliorer sa situation et lutter contre les complications tout au long de l'évolution de la maladie. Les traitements symptomatiques constituent l'essentiel de ces traitements. L'efficacité thérapeutique se juge sur la fréquence des poussées et sur l'évolution du handicap neurologique, évalué sur le plan clinique grâce à des échelles validées comme l'échelle EDSS. [6]

La prise en charge thérapeutique médicamenteuse se limite à trois objectifs :

- ✚ Le traitement des poussées dominé par les corticoïdes.
- ✚ Les traitements de fond dont le but est de réduire et ralentir la fréquence des poussées sans modifier l'évolution. Les immunomodulateurs et les immunosuppresseurs sont les chefs de file.
- ✚ Le traitement des symptômes en est le dernier.

Les traitements sont particulièrement recommandés dans les formes Récurrentes-Rémittentes de la maladie. [7,8]

### 8.1. Traitement de la poussée

Le traitement de référence d'une poussée de SEP repose sur la prescription de corticoïdes à forte dose par perfusion intraveineuse pendant une courte durée ; de façon consensuelle : du méthylprednisolone 1g par jour pendant 3 à 5 jours. L'indication des corticoïdes à forte dose doit être posée par le neurologue après validation de la poussée et de la nécessité du traitement. Les corticoïdes à forte dose agissent uniquement sur la poussée en diminuant l'inflammation et l'intensité des symptômes et non la prévention de nouvelles poussées. [46]

Depuis 2016, les poussées de SEP peuvent être désormais traitées à titre ambulatoire par du méthylprednisolone 100 mg à raison de 10 comprimés par jour par voie orale pendant 3 jours. La tolérance et l'efficacité de la méthylprednisolone est quasiment la même lorsqu'elle est administrée par voie orale que par voie intraveineuse. [47]

Il est important néanmoins de tenir compte des éventuels effets secondaires de ces corticoïdes qui peuvent être importants à fortes doses et surtout si le traitement se prolonge dans le temps. Cependant, la corticothérapie est généralement bien tolérée.

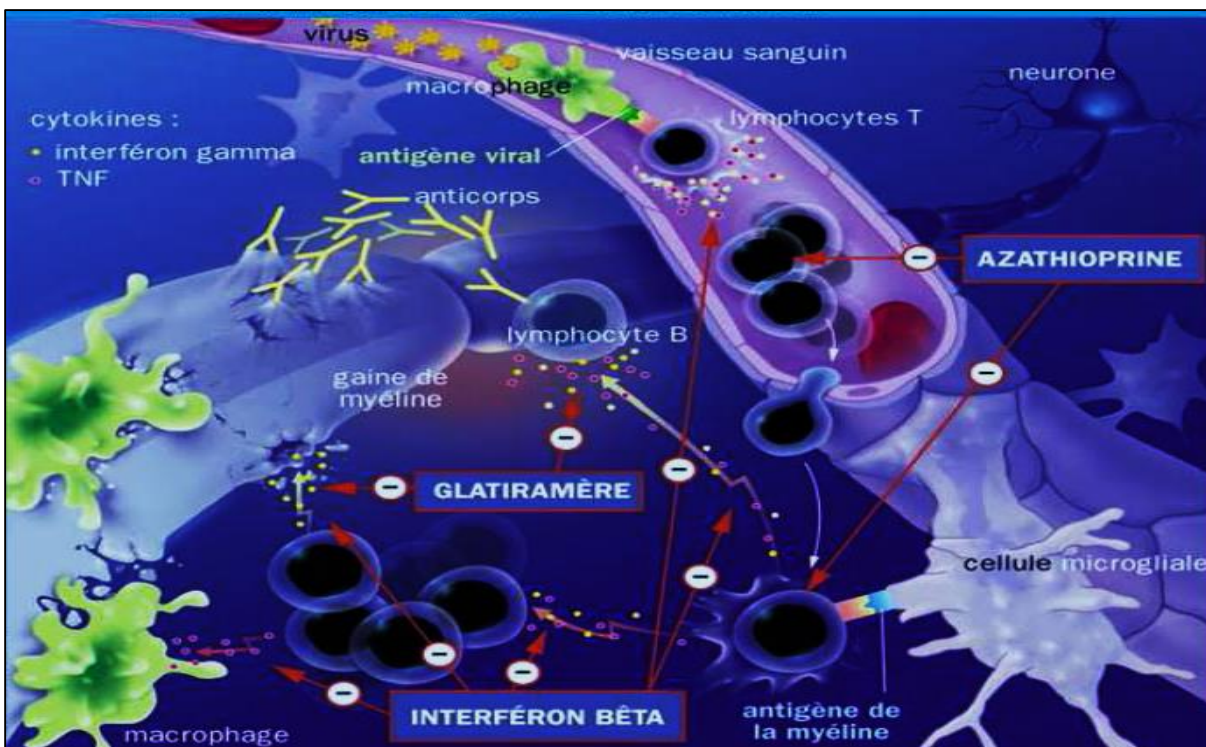
## 8.2. Traitement de fond

Il comprend aujourd'hui trois classes thérapeutiques : les immunomodulateurs, les immunosuppresseurs et les anticorps monoclonaux. C'est des traitements visant essentiellement à diminuer la fréquence et l'intensité des poussées et à réduire l'évolution du handicap à court terme. Agissant sur la composante inflammatoire, les traitements de fond sont majoritairement limités à la phase rémittente de la maladie. [48,49]

### 8.2.1. Immunomodulateurs

Disponibles à partir du milieu des années 1990, les immunomodulateurs sont les premiers traitements spécifiques de la SEP. Ils comprennent deux classes thérapeutiques : les interférons et l'acétate de glatiramère. (Voir tableau n° 03)

Beaucoup plus récemment, deux traitements de fond par voie orale sont disponibles : le diméthyle fumarate (2 cp/j) et le tériflunomide (1 cp/j). [18]



**Figure n° 05:** Mécanisme d'action des immunomodulateurs dans la SEP.

**Tableau n° 03: Immunomodulateurs dans la SEP formes galéniques et dosages.**

DCI	Nom commercial	Forme galénique	Dosage
<b>Immunomodulateurs</b>			
Interféron $\beta$ -1b	Betaféron <sup>®</sup> , Extavia <sup>®</sup>	Poudre et solvant pour solution injectable	250 $\mu$ g (8 MUI)
Interféron $\beta$ -1a	Rebif <sup>®</sup>	Solution injectable SC (limpide à opalescente) en seringue préremplie ou cartouche préremplie	8,8 $\mu$ g/0,2 mL (dans le coffret d'initiation), 22 $\mu$ g/0,5 mL et 44 $\mu$ g/0,5 mL
	Avonex <sup>®</sup>	Solution injectable IM en seringue préremplie de 1 mL	30 $\mu$ g/0,5 mL
	Avonex Pen <sup>®</sup>	Solution injectable IM en stylo prérempli (avec aiguille et capuchon)	
	Plegridy <sup>®</sup>	Solution injectable SC (limpide et incolore) en seringue préremplie	63, 94 et 125 $\mu$ g/0,5 mL Coffret d'initiation : 1 seringue de 63 $\mu$ g + 1 seringue de 94 $\mu$ g
Acétate de glatiramère	Copaxone <sup>®</sup>	Poudre et solvant pour solution injectable	20 mg

### 8.2.1.1. Interférons-béta (INF)

Les interférons béta sont des cytokines médiatrices des activités antivirales, antiprolifératives et immunomodulatrices, sécrétées naturellement par l'organisme. Leur action diminue le risque d'une activation de la cascade neurotoxique à l'origine de la SEP :

- ✚ Par l'intermédiaire d'une diminution de l'activation des lymphocytes T et de leur liaison aux molécules d'adhésion, inhibant ainsi leur passage à travers la BHE ;
- ✚ Et en orientant préférentiellement la différenciation des lymphocytes vers la voie anti-inflammatoire Th2 aux dépens de la voie pro-inflammatoire Th1 par l'intermédiaire de la diminution de la synthèse et la libération de l'interféron gamma et du facteur de nécrose tumoral (TNF). [50]

Trois formulations d'IFN-beta sont utilisées pour le traitement de la SEP :

- ✚ Deux IFN bêta-1a sont commercialisés : REBIF<sup>®</sup> 22  $\mu$ g ou 44  $\mu$ g en trois injections sous-cutanées par semaine et AVONEX<sup>®</sup> 30  $\mu$ g en une injection intramusculaire par semaine.
- ✚ L'IFN-béta-1b est commercialisé sous deux noms : BETAFERON<sup>®</sup> et EXTAVIA<sup>®</sup>. Il s'administre à la dose de 250  $\mu$ g par voie sous-cutanée un jour sur deux.

Les IFN-bêta sont indiqués pour le traitement des SCI, les formes rémittentes de SEP et pour les formes secondairement progressives avec poussées surajoutées. [51]

Les IFN ont prouvé leur efficacité en diminuant la fréquence des poussées de 30%, la progression des lésions de 50%, ainsi que celle du handicap fonctionnel. [31]

Leurs effets indésirables les plus fréquents sont un syndrome pseudo-grippal post-injection, une fatigue, des céphalées, des troubles hématologiques (leucopénie, thrombopénie), une cytolyse hépatique, des troubles neuropsychiques et des dysthyroïdies. La majorité de ces effets indésirables apparaissent en début de traitement, ils sont transitoires et disparaissent avec la poursuite du traitement. [50]

Au cours du traitement, un pourcentage variable de patients développe des anticorps (Ac) neutralisants. Ces anticorps peuvent donc diminuer l'efficacité du traitement. Enfin, les patients qui ne développent pas d'anticorps neutralisants au bout de 24 mois de traitement, ont peu de risque d'en développer plus tard.

Les données des registres des grossesses sont rassurantes, elles ne montrent pas d'effet tératogène ni d'augmentation du risque de fausse couche. Seul un poids de naissance plus faible mais restant dans la norme ne peut pas être exclu.

#### 8.2.1.2. Acétate de Glatiramère (AG)

L'acétate de glatiramère est un assemblage de quatre acides aminés (tyrosine, glutamate, alanine, lysine), possédant une réactivité croisée avec la protéine basique de la myéline (ou MBP : *Myelin Basic Protein*), potentiel antigène impliqué dans la physiopathologie de la SEP. L'AG agit au niveau des lymphocytes T (LT) mémoire afin de stimuler une réponse immune spécifique, caractérisée par une prolifération clonale de LT présentant un phénotype de type Th2 (activité anti-inflammatoire). Après leur pénétration dans le système nerveux central, ces lymphocytes Th2 secrètent des cytokines anti-inflammatoires régulant négativement les cellules Th1 (pro-inflammatoires) au niveau du site d'inflammation. [50]

Commercialisé sous le nom de COPAXONE® ; il s'administre à la dose de 20 mg par jour en sous-cutané. Il est indiqué dans les formes rémittentes de SEP et pour les SCI.

En termes d'efficacité, l'acétate de glatiramère est d'une efficacité clinique équivalente aux interférons bêta par la réduction du taux de poussées de 29% et du nombre de lésions, des études ont aussi démontré son efficacité à retarder la conversion du SCI en SEP. [51]

Les effets secondaires de l'acétate de glatiramère consistent essentiellement en des réactions cutanées au site d'injection, des palpitations et plus rarement des difficultés respiratoires nécessitant l'arrêt du traitement. [31]

Des anticorps neutralisants ont également été mis en évidence sans que leur signification clinique soit aujourd'hui connue.

Les données des registres de grossesses exposées à l'acétate de glatiramère montrent l'absence d'augmentation de risque de fausse couche ou de malformation. [51]

### 8.2.2. Immunosuppresseurs

Les formes très actives ou agressives de SEP nécessitent la mise en route d'un traitement immunosuppresseur. En dehors du NTZ utilisé en milieu hospitalier, tous les autres produits sont utilisés hors AMM sans que leur efficacité ait été formellement démontrée.

#### 8.2.2.1. Azathioprine

L'Azathioprine est un immunosuppresseur antimétabolite à spectre large et historiquement parlant, cet immunosuppresseur a constitué le premier traitement de la SEP, à la dose de 2,5 mg/kg/jour. Toutefois, il ne modifie pas l'évolution globale de la maladie. Son emploi est donc quasiment abandonné dans cette indication. [52]

#### 8.2.2.2. Méthotrexate

Le méthotrexate est un analogue des folates qui entraîne une inhibition de la dihydrofolate réductase, enzyme clé de la synthèse des acides nucléiques. Le MTX est un immunosuppresseur non spécifique dont l'utilisation dans la SEP est restreinte aux formes plutôt progressives.

Cependant, il peut exceptionnellement être utilisé par voie orale à une dose de 7.5mg par semaine, car une étude de 1995, randomisé en double aveugle, évaluant l'efficacité du MTX à la posologie de 7.5mg/semaine vs placebo, a montré une discrète amélioration dans la progression du handicap des membres supérieurs des patients atteints de SEP progressives.

Une autre étude effectuée en 2010 utilisant du MTX en intrathécale a montré une stabilisation ou une amélioration des scores moyens d'EDSS chez des patients atteints de SEP-SP. Bien que la tolérance fût satisfaisante au cours de l'essai, il s'agit d'un traitement lourd non dénué de risque. En effet, le MTX intrathécale est toxique pour le SNC, et peut entraîner de graves complications (paraplégie, ataxie, convulsions, encéphalopathie), freinant ainsi la prescription de ce mode d'administration. [53]

### 8.2.2.3. Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide est un agent alkylant appartenant à la famille des moutardes azotées agissant directement sur l'ADN par l'inhibition de la transcription et de la réplication de celui-ci.

Le cyclophosphamide diminue la sécrétion des cytokines pro-inflammatoire IFN- $\gamma$  et IL-12 et augmente celle des cytokines anti-inflammatoires IL-4 et IL-10 dans le LCR et le sang périphérique. [54]

Le protocole le plus souvent utilisé est le cyclophosphamide (600 à 700 mg/m<sup>2</sup>) associé ou non à la méthylprednisolone, à la fréquence d'une perfusion mensuelle la 1<sup>ère</sup> année puis bimestrielle la seconde année, voire trimestrielle la 3<sup>ème</sup> année.

L'efficacité n'est pas clairement démontrée mais des études ont montré que le risque d'aggravation du handicap sous cyclophosphamide était 2,4 fois moins élevé que sous méthylprednisolone.

Concernant la tolérance du cyclophosphamide, les effets indésirables communs sont les nausées, les vomissements, les cystites, une alopecie modérée. Ces effets sont le plus souvent réversibles. Les effets indésirables graves sont les cystites hémorragiques le risque de néoplasie vésicale notamment chez les patients sondés. [55]

Comme tout immunosuppresseur, il existe un risque tératogène et d'aménorrhée chez la femme en âge de procréer. L'impact négatif sur la fertilité doit être pris en compte, avec information des patients et proposition de mesure de conservation de gamètes. [51]

Ce traitement bien qu'ayant un niveau de preuve d'efficacité moindre que la Mitoxantrone reste une alternative à ce traitement en cas d'intensification thérapeutique. [55]

### 8.2.2.4. Mitoxantrone

Mitoxantrone est apparenté aux anthracyclines. Utilisé initialement en cancérologie, son mécanisme d'action dans la SEP n'est pas complètement élucidé mais toute fois elle diminue par son activité antiproliférative la prolifération des macrophages, lymphocytes B et lymphocytes T et inhibe la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires.

La mitoxantrone est administrée par voie intraveineuse en perfusions de 5 à 15 minutes à raison de 12 mg/m<sup>2</sup> une fois/mois sans dépasser 20 mg/perfusion sur une période de 6 mois avec une dose maximale cumulée limitée à 120 mg (ou 72 mg/m<sup>2</sup>) en raison de sa cardiotoxicité

cumulative et des troubles hématologiques qui en résultent ; d'où la nécessité d'une surveillance de la fonction cardiaque et des paramètres biologiques.

En raison de la toxicité du mitoxantrone sur l'ADN ; les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace le mois précédant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et pendant 3 mois après l'arrêt du traitement. [50]

#### 8.2.2.5. Anticorps monoclonaux

##### Natalizumab

Le natalizumab est un anticorps monoclonal et un inhibiteur sélectif des molécules d'adhésion (ISMA). Il est le seul agent immunosuppresseur sélectif indiqué dans la SEP.

##### Alemtuzumab

L'Alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé, dirigé contre le CD52, une glycoprotéine exprimée à la surface de différentes populations lymphocytaires incluant les lymphocytes T, B et NK entraînant ainsi leur apoptose.

Actuellement, l'Alemtuzumab dispose de l'AMM chez les patients naïfs de traitement de fond ou prétraités ayant une forme rémittentes actives sévères. Des études de phase 3 ont montré une efficacité importante du produit versus IFN-bêta-1a 44 µg en ce qui concerne la réduction du taux annuel de poussées. [51]

En plus des réactions allergiques liées à la perfusion, les infections (en l'occurrence respiratoires) ; un effet secondaire majeur réside dans le risque de développer une auto-immunité, estimée à 30% pour les thyroïdites et à 3% pour les purpuras thrombopéniques idiopathiques et à 1% pour la maladie à Ac anti-membrane basale (ou *Syndrome de Goodpasture*). Le développement de ces maladies auto-immunes est probablement lié à une reconstitution anormale de la population lymphocytaire T et B. Les données relatives aux effets de l'Alemtuzumab pendant la grossesse sont encore limitées mais il est toutefois capable de traverser le placenta et constituer un risque pour le fœtus. [56]

##### Rituximab

Le Rituximab est un anticorps monoclonal chimérique indiqué dans le traitement du lymphome B et de la polyarthrite rhumatoïde. Essayé récemment dans la neuro-myélite optique (NMO), son utilisation dans la SEP paraît intéressante par son action sur les lymphocytes B, sa bonne tolérance et sa simplicité d'utilisation, pourrait être une alternative thérapeutique dans la SEP après échec des traitements classiques. [57, 58]

### 8.2.3. Traitements par voie orale

#### Fingolimod

Analogue structural de la sphingosine, constituant important de la membrane cellulaire le fingolimod est métabolisé par la sphingosine-kinase. Son métabolite actif, le phosphate de fingolimod se lie aux récepteurs de la sphingosine 1-phosphate (S1P), exprimés par les lymphocytes, empêchant ces derniers de sortir des nœuds lymphatiques, et ainsi limiter leur infiltration pathogénique dans le SNC.

Il est indiqué en monothérapie lors des formes très actives de SEP-RR chez les patients adultes ou pédiatriques de plus de 10 ans. La posologie recommandée est d'une gélule de 0,5 mg par voie orale une fois par jour chez l'adulte et d'une gélule de 0,25 mg par voie orale une fois par jour chez les patients pédiatriques ayant un poids corporel inférieur à 40kg.

L'instauration du fingolimod peut entraîner une diminution transitoire de la fréquence cardiaque et parfois un retard de conduction auriculoventriculaire, des céphalées, des diarrhées, une élévation des enzymes hépatiques (des transaminases) et semble augmenter le risque d'infections notamment virales. Des cas d'œdème maculaire ont été rapportés d'où la nécessité d'effectuer un bilan ophtalmologique 3 à 4 mois après l'instauration du traitement.

Le fingolimod est contre indiqué en cas de grossesse et durant l'allaitement. [31,59]

### 8.3. Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique est primordial pour améliorer la qualité de vie des patients et repose le plus souvent sur une prise en charge spécifique associant des médicaments et des techniques de rééducation. En effet, dès le début, les symptômes sont multiples en raison de l'atteinte diffuse du système nerveux central. Les médicaments symptomatiques sont pour la plupart prescrits hors AMM.

- **Prise en charge de la douleur**

Le traitement fait souvent appel à différentes classes médicamenteuses en fonction du type de douleurs. Elles peuvent être soulagées par les antiépileptiques (carbamazépine, gabapentine, prégabaline...), des antidépresseurs tricycliques (clomipramine) ou même des morphiniques. [50]

- **Prise en charge des tremblements**

Leur traitement est souvent difficile. Certains antiépileptiques (clonazépan, primidone) ainsi que certains bêtabloquants (propranolol) sont efficaces. [50]

- **Prise en charge de la spasticité**

Le traitement médicamenteux de la spasticité fait appel aux traitements per os (baclofène et tizanidine), à la toxine botulique, au baclofène intrathécale et à l'application locale d'alcool ou phénol. Cependant, la spasticité peut ne pas être gênante ; ainsi, tout malade spastique ne nécessite pas systématiquement un traitement. Les traitements de première intention (traitements per os et toxine botulique) s'envisagent selon le caractère localisé ou diffus de la spasticité et selon l'étiologie. [50]

- **Traitement des troubles vesico-sphinctériens**

Sont traités de manière spécifique par des anticholinergique (chlorure de trospium, oxybutynine) ou des alpha-bloquants (alfuzosine, tamsulosine) après précision du type de dysfonctionnement sphinctérien. [48]

Une lutte contre la constipation peut se faire par l'intermédiaire d'un régime à base de fibres, des laxatifs ou encore des lavements. On peut les associer ou non à des antispasmodiques.

- **Traitement des troubles sexuels**

En particulier de l'érection, peuvent être améliorés par la prise d'inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (sildénafil, tadalafil...), analogues de la prostaglandine E1 (alprostadil) ou par injection intra-caverneuse de papavérine ou des dispositifs locaux plus spécifiques. Un suivi sexologique peut être envisagé. [48,50]

- **Fatigue**

Outre le repos, le traitement de première intention de ce symptôme très fréquent s'agit d'un agoniste dopaminergique (l'amantadine). Un psychostimulants (modafinil) ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine peuvent aussi être proposé. Un soutien psychologique peut s'avérer être très utile. [50]

## 9. Stratégie thérapeutique

Dans l'absolu, les objectifs des traitements sont de contrôler l'inflammation, de réparer les lésions myéliniques et de protéger l'axone. Actuellement, les traitements permettent de répondre au premier objectif : le contrôle de l'inflammation, c'est à dire diminuer la fréquence et l'intensité des poussées et diminuer le risque de nouvelles lésions IRM. La progression du handicap est encore peu contrôlée par les thérapeutiques disponibles.

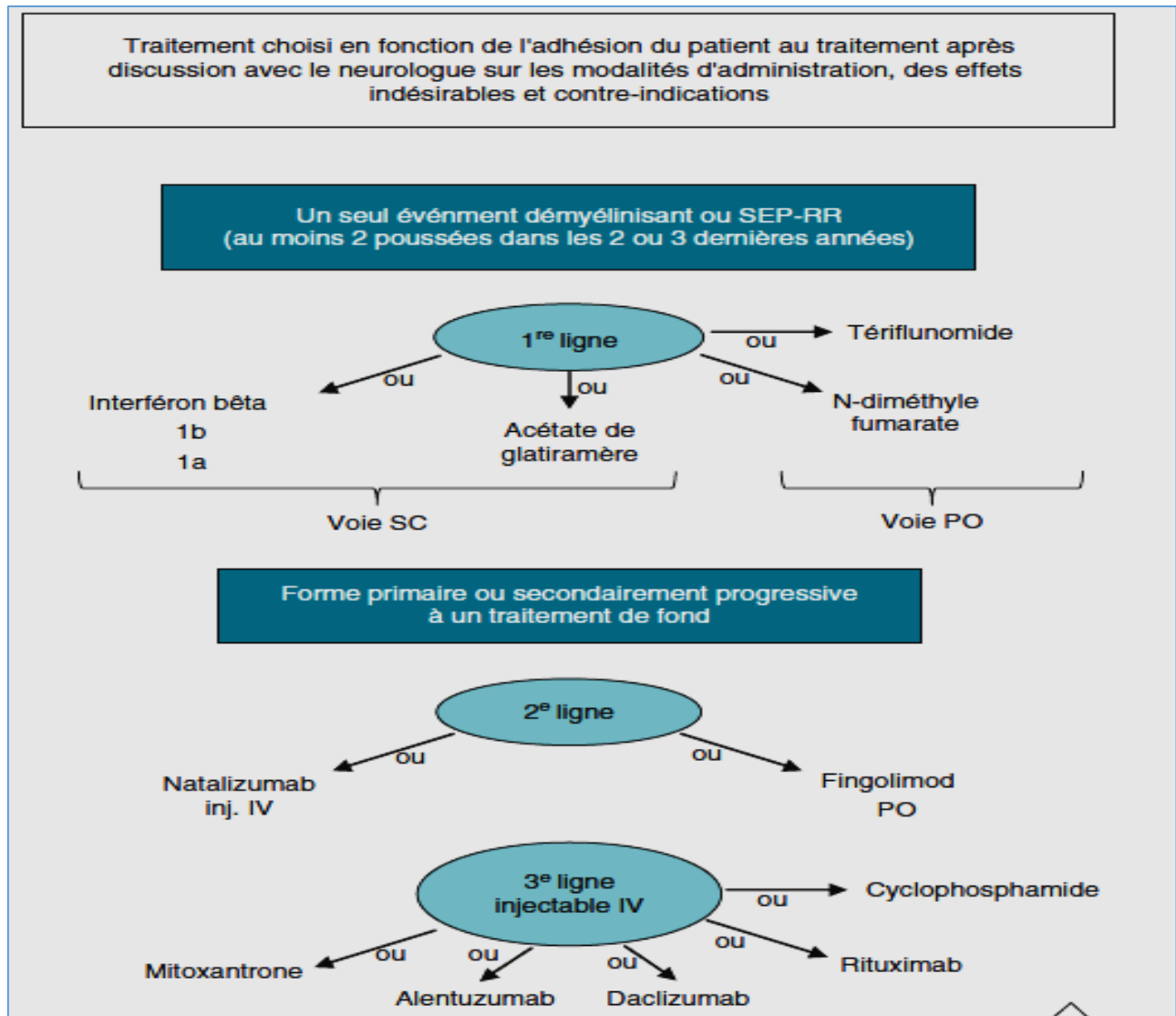
Les traitements actuellement disponibles diminuent la fréquence des poussées et le nombre de lésions IRM, et pour certains diminuent la progression du handicap. Auparavant, le traitement de fond était débuté lorsque les patients présentaient au moins deux poussées dans les deux dernières années, témoignant d'une activité de la maladie. Depuis une dizaine d'années, la vision de la mise en route de ces traitements a changé.

L'idée actuelle est de traiter tôt et en fonction de la sévérité initiale de la maladie « de traiter fort ». On parle d'escalade thérapeutique ou d'induction. L'induction thérapeutique est réservée aux patients avec une maladie très active et agressive [60]. Les critères cliniques et paracliniques d'une SEP agressive sont les suivants : une SEP RR, patient âgé de moins de 40 ans, avec au moins deux poussées au cours de la dernière année, un score EDSS supérieur ou égal à 4, une aggravation du score EDSS secondaire à une poussée, et la présence d'au moins deux nouvelles lésions prenant le contraste à l'IRM après injection de gadolinium.

Les médicaments utilisés en traitement de fond de la SEP sont généralement développés dans les formes récurrentes-rémittentes, puis évalués dans les formes secondairement progressives et éventuellement progressives d'emblée.

En 1<sup>ère</sup> intention, des immunomodulateurs sont utilisés, dans l'objectif de réguler l'inflammation en favorisant l'activité des lymphocytes régulateurs et des cytokines anti-inflammatoires. En cas d'inefficacité, des immunosuppresseurs, tels que le NTZ, plus efficaces mais plus toxiques, sont utilisés. Selon l'HAS, la place dans la stratégie thérapeutique du fingolimod, traitement de 2<sup>ème</sup> intention qui bénéficie d'un remboursement par la sécurité sociale depuis le 5 décembre 2011, n'est actuellement pas définie.

Un traitement de fond peut également être prescrit aux patients considérés comme étant à haut risque de développer une SEP cliniquement certaine, ayant présenté un seul événement démyélinisant. L'objectif est de traiter précocement pour éviter la constitution de lésions irréversibles précoces. [61]



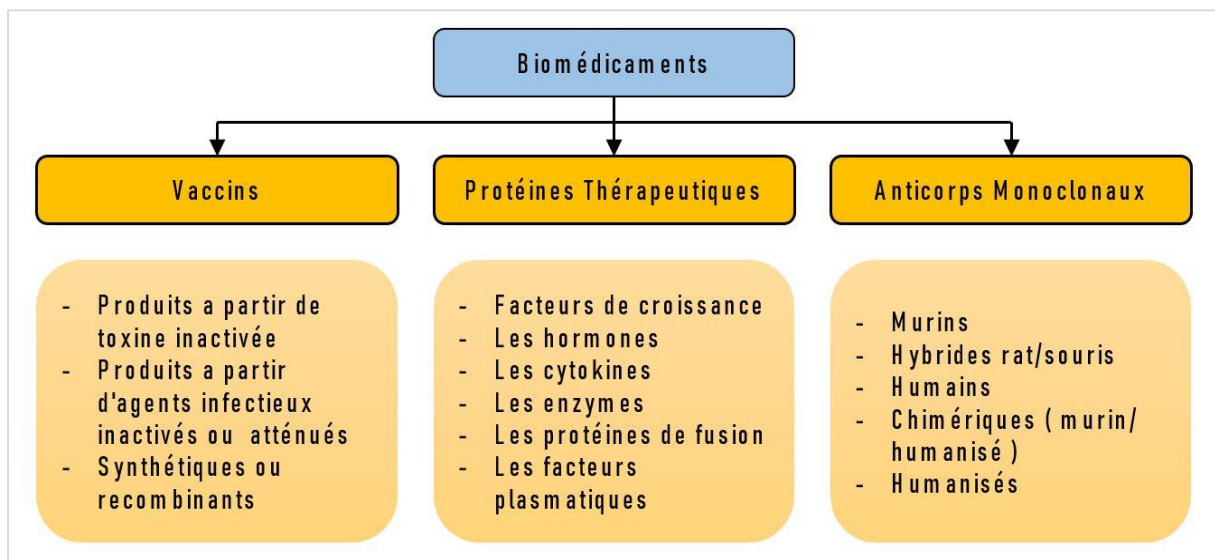
**Figure n° 06:** Stratégie thérapeutique de la SEP.

**NB :** il n'y a pas d'association de plusieurs traitements de fond de la SEP.

## 1. Définition d'un bio-médicament

Selon le Code de la Santé Publique Français : « On entend par médicament biologique, tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle. »

Les biomédicaments sont des macromolécules en très grande majorité de nature protéique, et sont donc tous des médicaments injectables. Ils sont essentiellement représentés par les vaccins non vivants, les anticorps thérapeutiques, les enzymes, les hormones protéiques, et les facteurs de croissance. [62,63] (Voir figure n°07)



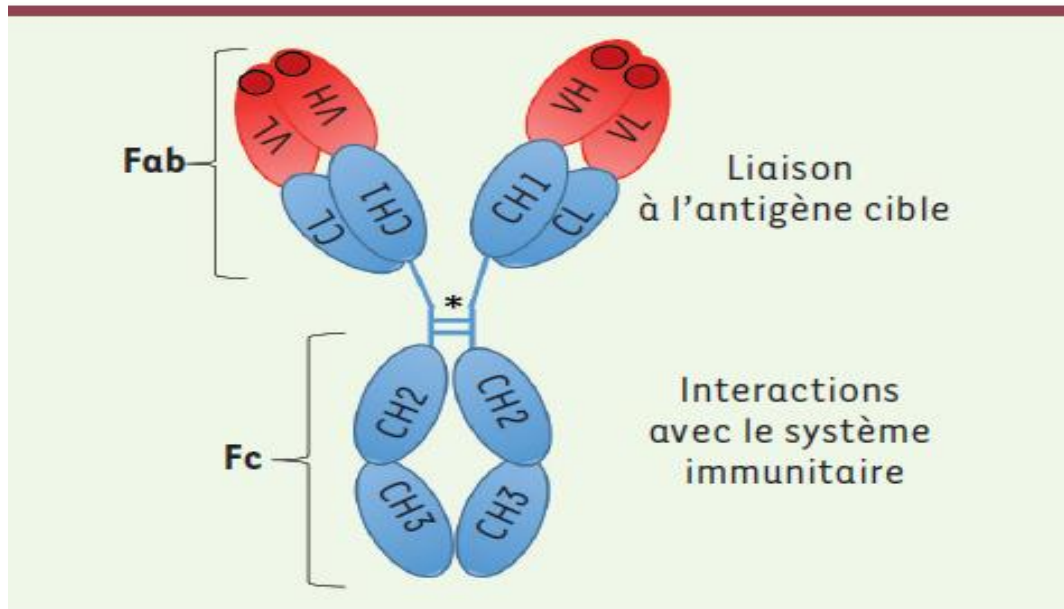
**Figure n°07 :** différentes classes de biomédicaments d'après le VIDAL. [52-54]

## 2. Thérapie de la SEP par anticorps monoclonal

Les anticorps monoclonaux sont des protéines thérapeutiques mais dont la diversité potentielle leur permet de reconnaître une multitude de cibles thérapeutiques.

La thérapie par anticorps monoclonal est une nouvelle stratégie de traitement pour de nombreuses maladies, y compris les cancers et les maladies auto-immunes. Elle se caractérise par une efficacité et une tolérance élevée. Dans les troubles du spectre de la sclérose en plaques (SEP), plusieurs anticorps monoclonaux ont été suggérés pour diminuer l'incidence des rechutes cliniques et ralentir la progression de la maladie. [63,66]

Les anticorps thérapeutiques sont des immunoglobulines (Ig) monoclonales produites par des cellules en culture et spécifiques d'une cible thérapeutique. Ils ont ainsi deux propriétés importantes pour leur action pharmacologique : la liaison très spécifique à l'antigène cible par leur région Fab (fragment « *antigen binding* ») et l'interaction avec le système immunitaire par leur région Fc (fragment cristallisable). (Voir Figure n° 08)



**Figure n°0 8.** Structure générale d'un anticorps monoclonal thérapeutique.

Domaines variables (V) et constants (C) ; chaîne légère L (light) et lourde H (heavy) ; région de liaison à l'antigène, Fab (fragment antigen-binding) incluant les CDR (Complementarity Determining Region) ; et fragment cristallisable Fc, reliés par une région charnière (\*).

Le natalizumab a été le premier anticorps monoclonal approuvé pour la SEP-R.

Dans ce chapitre nous allons étudier les biothérapies de la sclérose en plaques le NTZ et le RTX prescrites comme traitements de fond.

### A. Nomenclature du natalizumab et rituximab

Les anticorps monoclonaux ont une nomenclature très différente des autres molécules habituelles qui tirent leur nom grâce à leur origine chimique.

Les anticorps monoclonaux obtiennent leur nom d'une succession de syllabes signifiant chacune quelque chose, selon l'ordre suivant :

- ✚ Un préfixe de fantaisie : déterminé par le laboratoire lors de la création du dossier de l'AMM.
- ✚ La cible : désigne l'organisme cible de l'anticorps monoclonal.
- ✚ La source : concerne l'origine biologique de l'anticorps monoclonal.
- ✚ Le suffixe mab : Les AC. monoclonaux possèdent tous la même terminaison : le suffixe « mab » issu de la langue anglaise, signifiant : **Monoclonal AntiBodies**.

La nomenclature finale donne ainsi : **Préfixe de fantaisie**- cible-source -mab. [63] (Voir tableau n°04).

**Tableau n°04. Nomenclature du natalizumab et rituximab.**

Préfixe de fantaisie	Syllabes		Suffixe mab	nomenclature finale
	Cible	Source		
<b>Nata</b>	<b>-li =</b> Système Immunitaire	<b>-zu =</b> Humanisé	<b>mab =</b> Monoclonal Antibodies	<b>Natalizumab</b>
<b>Ri</b>	<b>-tu =</b> Tumeur	<b>-xi =</b> chimérique		<b>Rituximab</b>

## 2.1. Natalizumab (Tysabri®)

### 2.1.1. Définition du natalizumab

**Tableau n°0 5: Description du natalizumab. [57]**

<b>Nom commercial</b>	<b>TYSABRI®</b>
<b>DCI</b>	Natalizumab
<b>Excipients</b>	-Phosphate de sodium, monobasique, monohydraté. -Phosphate de sodium, dibasique, heptahydraté. -Chlorure de sodium. -Polysorbate 80 (E433). -Eau pour préparation injectable.
<b>Dosage</b>	- Le flacon de 15 ml de Tysabri contient 300 mg de NTZ (20mg/ml). -Après dilution : la solution pour perfusion contient environ 2,6 mg /ml de NTZ.
<b>Forme pharmaceutique</b>	Solution à diluer pour perfusion.
<b>Posologie et mode d'administration</b>	-1 flacon de NTZ 300 mg administré une fois / 4 semaines sous forme de perfusion intraveineuse. -Généralement posée au niveau du bras pendant 1 heure.
<b>Précautions particulières</b>	- Sérologie JC (Virus JC) est recommandée régulièrement. -Risque de LEMP est fonction de la durée d'exposition au traitement (>2ans) et aux antécédents de traitement immunosuppresseur. -Sérologie JCV pour détecter les patients exposés au virus, disponible depuis Juin 2011 en France. Patient JC + = 55%
<b>Conservation</b>	-Flacon non ouvert ou après dilution : au réfrigérateur entre (2°C et 8°C). -Doit être perfusée dans les 8 heures suivant la dilution. -Ne pas congeler et conserver à l'abri de la lumière.
<b>Remarques</b>	-Chaque flacon de Tysabri contient 2,3 mmol (soit 52 mg) de sodium. -Après dilution, il contient 17.7 mmol (soit 406 mg) de Na/ Dose. -A prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport en Na.

Le NTZ est un anticorps monoclonal immunosuppresseur obtenu à partir de cellules de mammifères au moyen de techniques de recombinaison de l'ADN. Le NTZ est le chef de file d'une classe de médicaments appelés : inhibiteurs sélectifs des molécules d'adhésion. Il confère une efficacité remarquable dans le traitement des formes récurrentes-rémittentes de la sclérose en plaques après sa mise sur le marché en 2004 aux Etats-Unis (1) et en 2007 en France. [66]

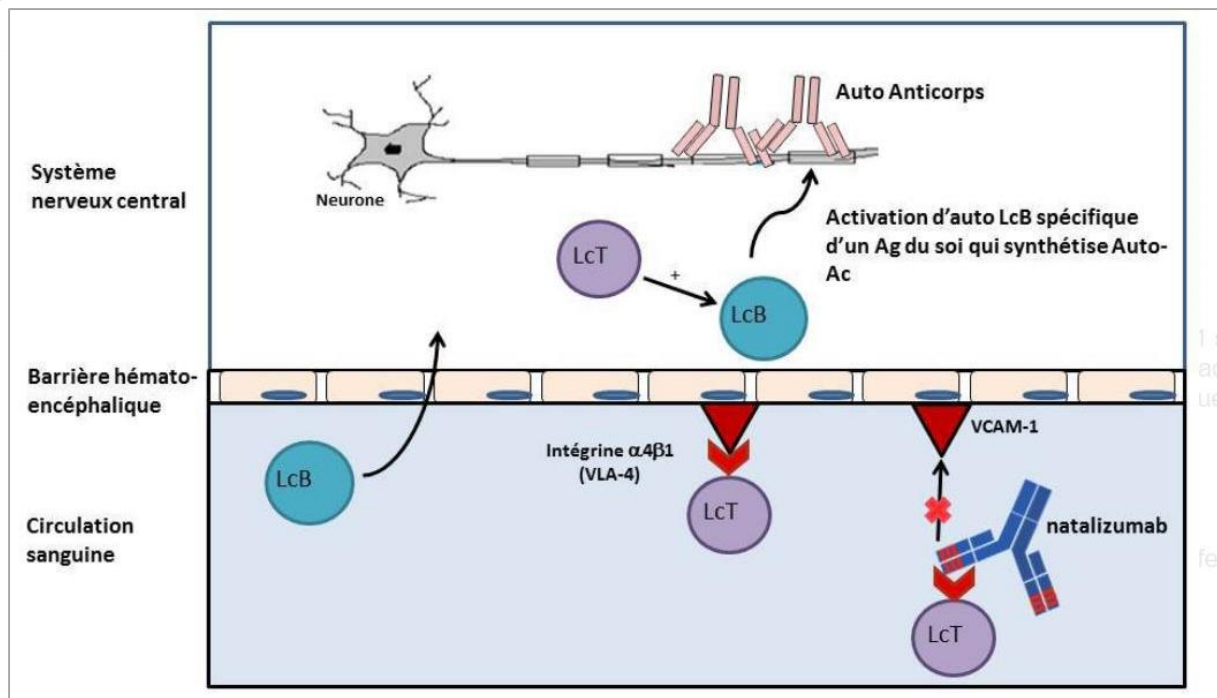
### 2.1.2. Indications

Le NTZ (TYSABRI®) a eu une autorisation de mise sur le marché en 2006 en Europe dans une indication restreinte aux formes très actives de la SEP rémittente-récurrente, en monothérapie, chez :

- ∅ Des patients n'ayant pas ou insuffisamment répondu à un traitement par immunomodulateur (habituellement d'une durée d'au moins un an) ou,
- ∅ Ayant présenté au moins 2 poussées invalidantes au cours de l'année précédente associées à une ou plusieurs lésions rehaussées après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale (ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à un IRM antérieure récente). [66,68]

### 2.1.3. Mécanisme d'action

Le NTZ est un anticorps monoclonal recombinant dirigé contre la chaîne  $\alpha 4$  des molécules d'adhésion (CD49). La chaîne  $\alpha 4$  des molécules d'adhésion constitue une des deux parties du VLA4 ( $\alpha 4$ - $\beta 1$ ) et du lymphocyte Peyer's patch adhesion molecule-1 (LPAM1 ;  $\alpha 4$ - $\beta 7$ ). Le LPAM1 est une intégrine qui permet la domiciliation des lymphocytes dans le tissu lymphoïde gastro-intestinal. Le VLA4 est la principale intégrine à l'origine de la domiciliation des lymphocytes au niveau du SNC. L'efficacité du NTZ a ainsi été évaluée dans la SEP et la maladie de Crhon. Le NTZ se fixe sur le VLA4 présent à la surface des lymphocytes activés. Cette fixation prévient alors la migration lymphocytaire au travers de l'endothélium vasculaire activé du SNC exprimant le Vascular Cell Adhesion molecule-1 (VCAM1), ligand du VLA4. Le NTZ augmente de façon significative le nombre de lymphocytes circulant dans le compartiment sanguin mais aussi celui d'autres cellules de la lignée leucocytaire exprimant le VLA4, comme les monocytes, les éosinophiles et les basophiles. Le taux de neutrophiles ne sera pas modifié. Toutes ces modifications de numération leucocytaire sont réversibles en 16 semaines après l'arrêt du traitement. Une diminution significative des cellules leucocytaires présentes dans le liquide cébrospinal est observée jusqu'à six mois après la dernière perfusion de NTZ. [68]



**Figure n° 09: Mécanisme d'action du natalizumab. [59]**

**Le natalizumab se fixe sur l' $\alpha 4$  de l'intégrine  $\alpha 1\beta 1$  (VLA-4) présente à la surface des LT. L'inhibition de l'interaction VCAM-1/VLA-4 empêche le passage des LT vers le SNC à travers la BHE.**

#### 2.1.4. Caractéristiques pharmacocinétiques

Après administration intraveineuse répétée d'une dose de 300 mg de NTZ chez des patients souffrant de SEP, les concentrations sériques maximales moyennes ont été de  $110 \mu\text{g/ml} \pm 52$ .

Les concentrations minimales moyennes à l'équilibre au cours de la période de traitement étaient comprises entre 23 et  $29 \mu\text{g/ml}$ . Le délai prévu pour atteindre l'équilibre était d'environ 36 semaines.

Une analyse de pharmacocinétique de population a été effectuée sur des groupes de plus de 1100 patients souffrant de SEP recevant des doses comprises entre 3 et  $6 \text{ mg/kg}$  de NTZ. Parmi ces patients, 581 ont reçu une dose fixe de 300 mg en monothérapie. La clairance moyenne  $\pm$  ET à l'équilibre était de  $13,1 \text{ ml/h} \pm 5,0$ , avec une demi-vie moyenne  $\pm$  ET de  $16 \text{ jours} \pm 4$ . L'analyse a exploré les effets de covariables sélectionnées sur les paramètres pharmacocinétiques, notamment le poids, l'âge, le sexe, la fonction hépatique et rénale ainsi que la présence d'anticorps anti-NTZ. Seuls le poids et la présence d'anticorps anti-NTZ ont modifié l'élimination du NTZ. L'effet du poids n'a pas été totalement proportionnel, puisqu'une variation de 43 % du poids a conduit à une variation de 31 à 34 % de la clairance. Cette

modification de la clairance n'a pas été cliniquement significative. La présence d'anticorps anti-NTZ persistants a approximativement triplé la clairance du NTZ, ce qui est cohérent avec la diminution des concentrations sériques de NTZ observée chez les patients porteurs de ce type d'anticorps. [70]

Le taux moyen de saturation des intégrines  $\alpha 4$  reste supérieur à 70 % pendant les quatre semaines qui suivent la perfusion. Sous traitement régulier administré toutes les quatre semaines (3 ou 6 mg/kg), le taux de saturation des intégrines 4 est supérieur à 80 %. La saturation de ces récepteurs est plus prolongée lorsque la dose de 6 mg/kg est utilisée. Après une perfusion, le NTZ est détectable dans le sang pendant 12 semaines. [68]

### 2.1.5. Iatrogénie

#### 1. Effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés sous NTZ sont présentés selon les termes préférentiels de la base de données MedDRA et les principales classes de systèmes d'organes. Dans chaque système, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité à noter :

- *Affections du système nerveux (fréquent)* : céphalées et sensations vertigineuses.
- *Affections gastro-intestinales (fréquent)* : vomissements et nausées.
- *Affections musculo-squelettiques et systémiques (fréquent)* : arthralgie.
- *Infections et infestations (fréquent)* : infection urinaire Infection naso-pharyngée.
- *Troubles généraux et anomalies au site d'administration (fréquent)* : frissons, fièvre et fatigue.
- *Réactions liées à la perfusion* : un événement lié à la perfusion a été défini comme un événement indésirable survenant pendant la perfusion ou dans l'heure suivant l'arrêt de celle-ci chez 23,1 % des patients souffrant de SEP traités par NTZ (placebo : 18,7 %). Les événements qui ont été rapportés plus souvent sous NTZ : sensations vertigineuses, nausées, urticaire et frissons.
- *Réactions d'hypersensibilité* : des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes sont apparues chez moins de 1 % des patients sous TYSABRI au cours de la perfusion ou dans l'heure suivant la fin de la perfusion.
- *Immunogénicité* : des anticorps anti- NTZ ont été décelés chez 10% des patients. Des anticorps anti- NTZ persistants (un test positif, et un second test positif au moins 6 semaines après) sont apparus chez environ 6 % des patients. Des anticorps ont été

détectés à une seule reprise chez 4 % des patients. La présence des anticorps persistants a été associée à une diminution importante de l'efficacité de TYSABRI et à une augmentation de la fréquence des réactions d'hypersensibilité. Les autres réactions liées à la perfusion sont associées à la présence d'anticorps persistants ont comporté : frissons, nausées, vomissements et bouffées vasomotrices. Lorsqu'après environ 6 mois de traitement, la présence d'anticorps persistants est suspectée, du fait d'une diminution de l'efficacité, ou de la survenue d'évènements liés à la perfusion, une recherche des anticorps sera effectuée et le résultat positif devra être confirmé par un second test effectué 6 semaines plus tard. Etant donné que la présence de ces anticorps peut être associée à une diminution de l'efficacité du traitement et à une augmentation des réactions d'hypersensibilité ou des réactions liées à la perfusion, il conviendra d'interrompre le traitement chez les patients porteurs d'anticorps persistants.

- **Infections opportunistes** : dans les études cliniques, des infections opportunistes ont été rapportées, certains ont été fatals. La survenue d'infections herpétiques (virus Varicelle-Zona, virus Herpès-Simplex) a été un peu plus fréquente chez les patients traités par NTZ que chez les patients sous placebo. Après commercialisation, des cas graves ont été rapportés, dont un cas fatal d'encéphalite herpétique. La majorité des patients n'a pas interrompu le traitement par NTZ au cours des infections et leur guérison a été obtenue par un traitement approprié. [10]
- **La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)** : si le NTZ a bouleversé la prise en charge thérapeutique de la SEP, notamment des formes très actives, le NTZ a malheureusement été associé à la survenue de cas de LEMP dont certains fatals ou à l'origine d'un handicap séquellaire important. Les symptômes de LEMP peuvent être similaires à une poussée de SEP (ex : faiblesse ou troubles visuels). Cette leucoencéphalopathie entraîne généralement un handicap sévère ou le décès. Deux cas, dont un mortel, sont survenus au cours des études pivots chez les patients souffrant de SEP et ayant reçu un traitement concomitant par interféron bêta-1a pendant plus de 2 ans. Par ailleurs, au cours d'un autre essai, une LEMP ayant entraîné le décès est survenu chez un patient atteint de la maladie de Crohn, qui avait reçu antérieurement de manière prolongée des traitements immunosuppresseurs et qui présentait une lymphopénie associée.

- La LEMP est associée à une prolifération incontrôlée du Virus JC dans le cerveau, chez certains patients traités par le NTZ, la raison de cette prolifération n'a pu être expliquée. Le virus JC peut également entraîner une autre infection appelée neuropathie à cellules granulaires (NCG) due au Virus JC qui est survenue chez quelques patients ayant reçu Tysabri. Les symptômes de la NCG ressemblent à ceux de la LEMP. Une analyse sérologique pour la détection du virus JC doit être faite par le médecin avant la prescription du NTZ, cette analyse pourra être refaite au cours du traitement pour vérifier s'il y a des changements. [10]

Le risque de LEMP associé au traitement par le Tysabri augmente :

- ✚ Si le patient est séropositif au JC (présente des anticorps anti JC dans le sang)
- ✚ Avec la durée du traitement, au-delà de 2 ans.
- ✚ Si le patient avait pris un traitement immunosuppresseur auparavant (affaiblissement des réponses immunitaires).

Chez les patients affectés, une réaction appelée Syndrome Inflammatoire de Reconstitution Immunitaire (IRIS) peut survenir après le traitement de la LEMP. Dans ce cas la fonction cérébrale du patient risque de se détériorer.

Bien que les cas de LEMP soient survenus chez des patients immunodéprimés ou sous traitement immunomodulateur concomitant, il est possible que le risque de LEMP soit associé au NTZ seul.

- **Troubles hépatiques** : des cas de troubles hépatiques graves, des cas d'augmentation des enzymes hépatiques, et d'hyper bilirubinémie, ont été rapportés spontanément depuis la mise sur le marché du Tysabri.
- **Cancers** : les taux et la nature des cancers apparus au cours des 2 ans de traitement ont été comparables sous NTZ et sous placebo. Cependant, une observation sur des périodes de traitement plus longues est indispensable avant d'exclure tout effet du NTZ sur l'apparition des cancers.

**Effets sur les paramètres biologiques** : le traitement par TYSABRI a été associé à une augmentation des taux circulants de lymphocytes, monocytes, éosinophiles, basophiles et érythroblastes, mais pas à une augmentation des neutrophiles. Le traitement par TYSABRI a également été associé à de faibles diminutions de l'hémoglobine (diminution moyenne de 0,6 g/dl), de l'hématocrite (diminution moyenne de 2 %) et des érythrocytes (diminution moyenne

de 0,1 x 10<sup>6</sup>/l). Ces anomalies n'ont pas été associées à des symptômes cliniques et les paramètres hématologiques se sont normalisés généralement dans les 16 semaines après la dernière administration de TYSABRI. [64,71]

**Tableau n°0 6: Effets indésirables liés au natalizumab (TYSABRI®). [57]**

Symptômes d'infections graves	Signes d'allergie au TYSABRI®	Effets indésirables fréquents, présente chez moins 1 /10 des cas	Effets indésirables peu fréquents, présents chez moins 1 /100 des cas	Effets indésirables rares, présents chez moins 1 /1000 des cas
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Fièvre inexplicée</li> <li>-Diarrhée sévère</li> <li>-Essoufflement</li> <li>-Vertiges prolongés</li> <li>-Maux de tête</li> <li>-Perte de poids</li> <li>-Lassitude</li> <li>-Troubles de la vision</li> <li>-Douleur ou rougeur ou niveau de l'œil ou des yeux</li> <li>-signes évocateurs d'éventuels troubles hépatiques : jaunisse et urines anormalement foncées</li> <li>- Un ensemble de symptômes causés par une infection grave du cerveau</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Eruptions et démangeaisons (urticair) )</li> <li>- Œdème du visage, des lèvres ou de la langue</li> <li>-Difficultés respiratoires</li> <li>-Douleur ou gêne thoracique</li> <li>-Augmentation ou diminution de de la tension artérielle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Infection urinaire</li> <li>-Mal de gorge et écoulement nasal ou nez bouché</li> <li>-Frissons</li> <li>- Eruption et démangeaisons (urticair) )</li> <li>-Maux de tête</li> <li>-Sensations vertigineuses</li> <li>-Nausées</li> <li>-Vomissements</li> <li>-Douleurs articulaires</li> <li>-Fièvre</li> <li>-Fatigue</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Allergie sévère (hypersensibilité)</li> <li>-Leuco encéphalopathie multifocale progressive LMP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Infections opportunistes</li> <li>-Anémie sévère</li> </ul>

## 2. Contre-indications

Le traitement par le NTZ est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au NTZ ou à l'un des excipients contenus dans le médicament.

Chez les patients présentant un risque accru d'infections opportunistes y compris les immunodéprimés (patients sous traitement immunosuppresseur ou patients immunodéprimés par des traitements antérieurs, par exemple mitoxantrone ou cyclophosphamide) ; chez les patients ayant un cancer en évolution à l'exception des cancers cutanés baso-cellulaires.

Il ne doit pas être administré chez l'enfant ou adolescent ainsi que chez la femme allaitante ou enceinte en raison du risque tératogène. [71]

## 3. Interactions médicamenteuses

Le médecin qui décide d'interrompre le traitement par TYSABRI doit savoir que TYSABRI a des effets pharmacodynamiques (p. ex., augmentation des lymphocytes) qui se prolongent sur environ 12 semaines après la dernière dose.

D'après les études cliniques, une exposition concomitante de cette durée à des médicaments comme l'**interféron** et l'**acétate de glatiramère** n'est pas associée à des risques sur le plan de l'innocuité. Il faut cependant étudier soigneusement la situation de chaque patient, et il pourrait aussi être approprié de prévoir une période d'épuration de TYSABRI.

Pour déterminer si une période d'épuration est nécessaire et, si oui, sa durée, le médecin qui administre un traitement par TYSABRI après avoir administré un autre immunosuppresseur doit tenir compte de la demi-vie du médicament et du risque de persistance des effets immunosuppresseurs.

On ne doit pas diluer TYSABRI dans une autre solution que celle du chlorure de sodium à 0,9 % injectable USP. [71]

### 2.2. Rituximab (Mabthera®)

#### 2.2.1. Définition

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique obtenu par génie génétique. Différentes spécialités contenant du rituximab coexistent dans les mêmes indications et sont autorisées dans le cadre de leurs AMM en hématologie (lymphomes non-hodgkinien et leucémies lymphoïdes chroniques) et pathologies inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, granulomatose avec polyangéite). Le rituximab est prescrit hors AMM dans la sclérose en plaques en 3<sup>ème</sup> ligne. [72]

**Tableau n°0 7: Description du rituximab (MABTHERA®) [74]**

Médicament de référence	Mabthera®
DCI	Rituximab 100 mg, 500 mg
Excipients	-A effet notoire : sodium -Autres : Sodium citrate, Polysorbate 80, Sodium chlorure, Sodium hydroxyde, Chlorhydrique acide, Eau pour préparations injectables, Substrats d'origine : Protéines de hamster
Dosage	1 ml de perfusion = 10 mg de RTX
Forme pharmaceutique	Solution à diluer pour perfusion
Posologie et mode d'administration	-Chez l'adulte, deux schémas posologiques sont préconisés : 1g administré à J1 et J15 ou 375 mg/m <sup>2</sup> de surface corporelle à J1, J8, J15 et J22. Chez l'enfant : 375 mg/m <sup>2</sup> de surface corporelle à J1, J8, J15 et J22. -Pathologies auto-immunes = 1 g à répéter 15 jours après ; administration avec un débit progressif (50 mg/h à augmenter progressivement par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à max 400 mg/h).
Conservation	-Au réfrigérateur entre (2°C à 8°C) -Doit être administrée immédiatement après ouverture du flacon. - Ne doit pas dépasser 24 h après dilution et à température entre 2°C et 8°C.

### 2.2.2. Indications

Le rituximab est utilisé dans la prise en charge des leucémies lymphoïdes chroniques, des lymphomes non hodgkiniens et les polyarthrites rhumatoïdes.

Un grand nombre d'études mettent principalement en avant l'intérêt du rituximab dans le traitement de relai post NTZ de la sclérose en plaque.

Le rituximab bénéficie d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) en France dans la prise en charge du purpura thrombopénique immunologique). [68,72]

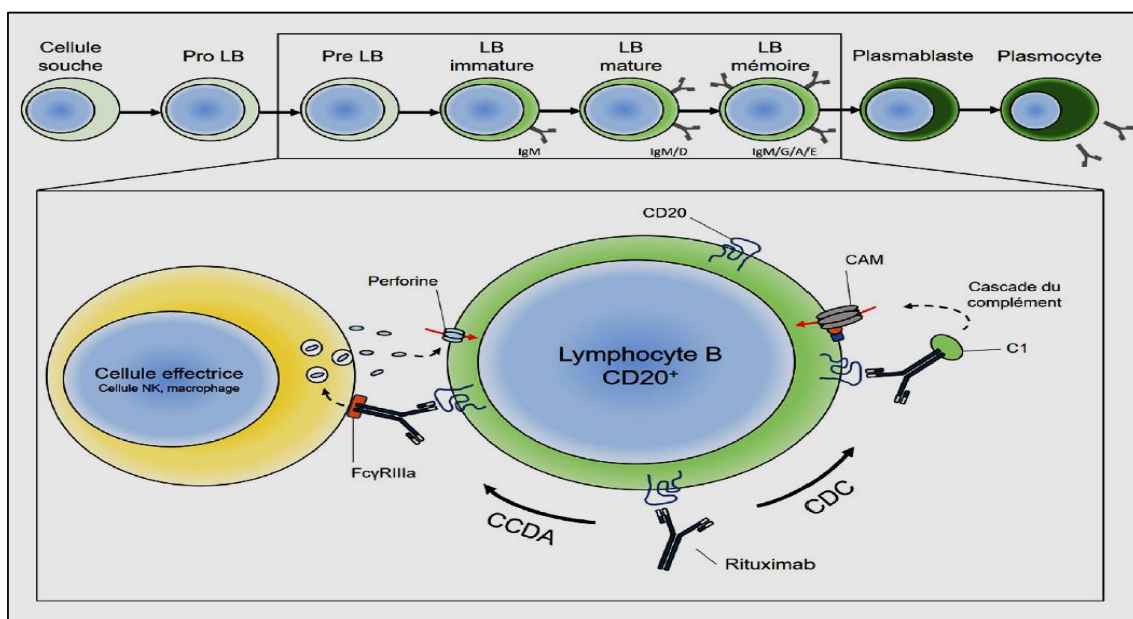
### 2.2.3. Mécanisme d'action

Le rituximab est un Ac monoclonal formé des régions variables d'un Ac murin anti-CD20 fusionnées avec des fragments constants d'une chaîne lourde humaine IgG-1 associés à une chaîne légère kappa. Le fragment constant peut fixer le complément et entraîner une cytotoxicité cellulaire dépendante des Ac (ADCC). Le rituximab détruit les LB par 3 mécanismes principaux : apoptose, cytotoxicité dépendante du complément et ADCC. Plusieurs cellules peuvent exercer une fonction cytotoxique, en particulier les

monocytes/macrophages, les cellules tueuses naturelles (NK) et les polynucléaires neutrophiles, qui ont à leur surface des récepteurs Fcγ et sont capables de fixer la portion constante (Fc) du rituximab. Il a été mis en évidence récemment qu'un polymorphisme particulier du récepteur FcγRIIIa est susceptible de moduler l'efficacité du rituximab, en modifiant l'activité ADCC liée au rituximab. Le LB est une cellule présentatrice d'antigènes, qui produit par ailleurs de nombreuses cytokines pro inflammatoires. En induisant une déplétion en LB, le rituximab diminue la présentation des antigènes par les LB aux lymphocytes T (LT) et diminue donc l'activation des LT. D'autre part, la production de cytokines pro-inflammatoires par les LB pourrait être réduite, ce qui diminuerait la réaction inflammatoire qui peut accompagner une maladie auto-immune.

Enfin, le rituximab peut modifier le répertoire des LB mémoires. Ainsi, au cours du LES, il a été mis en évidence une hétérogénéité dans la déplétion et la reconstitution en LB, avec des conséquences en termes cliniques et immunologiques. Ainsi, la reconstitution des cellules B mémoires CD27+ périphériques a été retardée de plusieurs années après rituximab dans un sous-groupe de patients ayant une réponse clinique prolongée et une régression des auto-Ac.

[73]



**Figure n° 10 :** mécanisme d'action du rituximab. [75]

CAM : Complexe d'Attaque Membranaire ; CCDA : Cytotoxicité à Médiation Cellulaire Dépendante des Anticorps ; CDC : Cytotoxicité Dépendante du Complément ; LB : Lymphocyte B ; NK : Natural Killer.

### 2.2.4. Pharmacocinétique

Avec une dose de 2000 mg en 2 prises IV à 14 jours d'intervalle, la déplétion lymphocytaire B est rapide avec une baisse de plus de 95 % des lymphocytes CD19+ à 2 semaines et remonte progressivement jusqu'à environ 30 % à la 48<sup>ème</sup> semaine et elle est généralement normalisée dans les 12 mois. Le rituximab permettrait aussi une diminution du taux de lymphocytes B CD19+ dans le LCR. La demi-vie médiane d'élimination terminale du rituximab est de 20,8 jours. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans ou en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. [75]

### 2.2.5. Iatrogénie

#### 2.2.5.1. Effets indésirables

##### A. Dans le lymphome non-hodgkinien et dans la leucémie lymphoïde chronique chez l'adulte :

###### Infections :

MABTHERA<sup>®</sup> induit une déplétion en lymphocytes B chez environ 70 à 80 % des patients, mais est associé à une diminution du taux sérique d'immunoglobulines seulement chez une minorité de patients. Des infections localisées à Candida ainsi que des zozos ont été rapportées. Des infections de grade 3 ou 4, ont été observées avec rituximab en traitement d'entretien jusqu'à 2 ans. De plus, d'autres infections virales graves à Herpes virus, à virus JC, et au virus de l'Hépatite C. Des cas de LEMP fatale ont également été rapportés.

###### Effets indésirables hématologiques :

Neutropénie, leucopénie, neutropénie fébrile, thrombopénie, Anémie, pancytopenie, granulocytopenie.

###### Effets indésirables cardio-vasculaires :

Infarctus du myocarde, arythmie, fibrillation auriculaire, tachycardie, troubles cardiaques, hypertension, hypotension orthostatique, hypotension.

###### Système respiratoire :

Des cas de maladie interstitielle pulmonaire, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés. Bronchospasme, troubles respiratoires, douleurs thoraciques, dyspnée, toux accrue, rhinite.

###### Troubles neurologiques :

Paresthésies, hypoesthésie, agitation, insomnie, vasodilatation, vertiges, anxiété...etc.

✚ *Affections gastro-intestinales :*

Nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, dysphagie, stomatite, constipation, dyspepsie, anorexie, irritation laryngée

✚ *Taux sériques des IgG :* diminution des taux d'Ig G.

✚ *Affections de la peau et du tissu sous-cutané :* prurit, rash, alopecie, urticaire, sudation, sueurs nocturnes, affections cutanées.

**B. Dans la polyarthrite rhumatoïde :**

✚ *Infections et infestations :* infections des voies respiratoires hautes, infections des voies urinaires, bronchite, sinusite, gastroentérite, pied d'athlète, LEMP, réactivation d'hépatite B.

✚ *Affections hématologiques et du système lymphatique :* neutropénie, neutropénie tardive, réaction de type maladie sérique.

✚ *Troubles généraux et anomalies au site d'administration :*

Ce sont des réactions liées à la perfusion.

- **Très fréquentes :** hypertension, nausées, rash, fièvre, prurit, urticaire, irritation pharyngée, bouffées vasomotrices, hypotension, rhinite, frissons, tachycardie, fatigue, douleur oropharyngée, œdème périphérique, érythème ;

- **Peu fréquentes :** œdème généralisé, bronchospasme, sifflements respiratoires, œdème laryngé, œdème de Quincke, prurit généralisé, anaphylaxie, réactions anaphylactoïdes.

✚ *Affections du système nerveux :* céphalée, paresthésies, migraine, étourdissement, sciatique.

✚ *Affections cardiaques :* elles varient de rares à très rares, les affections cardiaques rapportées sont : Angine de poitrine, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, flutter auriculaire.

✚ *Affections gastro-intestinales :* dyspepsie, diarrhée, reflux gasro-oesophagien, ulcération buccale, douleur abdominale haute.

✚ *Affections de la peau et du tissu sous-cutané :* fréquemment une alopecie et très rarement syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique), syndrome de Stevens-Johnson.

✚ *Taux sériques des IgG :* diminution des taux d'IgM, diminution des taux d'IgG. [74]

### 2.2.5.2. Contre-indications

Le rituximab est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité de type I connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés aux protéines murines, aux protéines ovariennes de Hamster chinois, en cas d'une insuffisance cardiaque sévère (New York Heart Association (NYHA) Classe IV), d'infections sévères et/ou évolutives, d'immunodépression sévère. Le rituximab ne doit pas être pris chez la femme enceinte ou désirant une grossesse (contraception jusqu'à 12 mois après le traitement), de même pour tout vaccin vivant atténué pendant ou dans les mois suivant le traitement. [71,74]

### 2.2.5.3. Interactions médicamenteuses

Comme les autres anticorps monoclonaux, le RTX interagit avec :

- **Les vaccins vivants atténués** : risque de maladie vaccinale généralisée, éventuellement mortelle.
- **Association déconseillée avec les anticorps monoclonaux suivants** :

-Bélimumab, blinatumomab, canakinumab, durvalumab, inotuzumab, ixékizumab, obinutuzumab, ocrélizumab, ofatumamab, tocilizumab.

- **Association à prendre en compte avec** :

-Alemtuzumab, bevacizumab, brentuximab, cetuximab, daratumumab, dénosumab, ibritumomab, ipilimumab, natalizumab, nivolumab, panitumumab, pembrolizumab, ramucirumab, sécukinumab, siltuximab, trastuzumab, védolizumab.

- **Ciplastine** : Une insuffisance rénale nécessitant la dialyse a été observée chez des patients recevant l'association rituximab-cisplatine. Si cette association est prescrite, il faut faire preuve d'une extrême prudence et surveiller étroitement la fonction rénale. [76]

- L'administration simultanée de **Fludarabine** ou de **cyclophosphamide** avec du RTX n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de chaque substance. Il en est de même de l'administration simultanée de **Méthotrexate** et de RTX.

- Les patients présentant des taux d'anticorps humains antimurins ou d'anticorps humains antichimériques (HAMA/HACA) peuvent développer des allergies ou des réactions d'hypersensibilité s'ils reçoivent simultanément d'autres AC monoclonaux à titre diagnostique ou thérapeutique.

- A l'issue du traitement par Mabthera, il convient de n'administrer aucun anti-TNF pendant au moins 8 semaines. [71,74]



**T**RAVAIL PERSONNEL

# **Partie 1 : Étude de cas cliniques**

## Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique du système nerveux central (SNC) impliquant à la fois des mécanismes inflammatoires et neurodégénératifs qui s'accompagne de l'apparition de symptômes invalidants chez le patient atteints.

La prise en charge thérapeutique lors du traitement de la SEP requiert d'aller vers une individualisation du choix thérapeutique pour chaque patient ; outre la manière dont se présente la maladie, ce choix est aussi réalisé vis-à-vis du style de vie du patient, afin qu'il puisse le garder ou en adopter un autre au plus près de ses habitudes de vie. L'âge du patient, le projet de grossesse, l'activité professionnelle... sont généralement pris en considération.

### 1. Objectif

L'objectif est de vérifier si l'effet thérapeutique du natalizumab et du rituximab s'accompagne d'une amélioration de l'état de santé des patients ou tout du moins n'engendre pas une détérioration de celle-ci.

Par un souci de cohérence, les critères choisis ont été évalués avant et après 12 à 24 mois de traitement par natalizumab ou rituximab.

### 2. Matériel et méthode

#### 2.1. Outils

Un questionnaire (Voir annexe n°01) a été établi et rempli de manière prospective au cours de la cure du jour de chacun des patients hospitalisés au niveau du service de neurologie du CHU de Tizi-Ouzou et rétrospective à partir de leurs dossiers médicaux.

Le questionnaire est composé de deux fiches ; une fiche de renseignement et une fiche de suivi du patient (sous Natalizumab/ sous Rituximab).

La fiche de renseignement est composée de 4 rubriques décrites ci-après :

- ✚ La première rubrique s'intéresse à l'historique du patient ; elle permettait d'enquêter sur la date et la nature des premiers symptômes de la maladie, l'évaluation clinique initiale ainsi que la forme évolutive de la SEP.
- ✚ La deuxième rubrique consacrée aux antécédents médicaux hors SEP du patient.
- ✚ La troisième rubrique sert au recueil des résultats biologiques et radiologiques initiaux en particulier ceux de la NFS, des marqueurs inflammatoires, du dosage pondéral des immunoglobulines, d'analyse du LCR et le résultat de l'IRM initiale.

- ✚ La quatrième rubrique est destinée à dresser un historique des traitements, que ce soit des traitements de fond, symptomatique ou tout autre traitement ; les dates de début et d'arrêt ainsi que les motifs d'instauration et d'interruption.

Les deux fiches de suivi des patients sous natalizumab/rituximab sont constituées de trois rubriques chacune :

- ✚ La première rubrique « avant la cure de ce jour » consacrée à révéler d'éventuels effets indésirables liés au traitement et ayant survenus avant la cure de ce jour et mentionnés dans les dossiers médicaux des patients.
- ✚ La seconde rubrique « durant la cure de ce jour », s'intéresse à la perfusion du jour, et aux modalités de préparation du médicament. La survenue et l'évolution d'éventuels effets indésirables liés à la perfusion sont décrites dans cette rubrique.
- ✚ La dernière rubrique est dédiée à l'évaluation de l'efficacité du natalizumab/ rituximab ; trois paramètres sont pris en compte, le taux de poussées, évolution du score EDSS et le résultat d'IRM ; ces paramètres, mesurés pendant la phase de traitement (12 et 24 mois), sont comparés à ceux mesurés initialement.

## **2.2. Lieu et période de l'étude :**

L'étude s'est déroulée dans le service de neurologie du CHU de Tizi-Ouzou durant le mois mars 2020

## **2.3. Critères d'inclusion et d'exclusion :**

### **A. Critères d'inclusion :**

Après l'analyse des dossiers, nous avons retenu les patients qui présentent une SEP confirmée par la description clinique, l'étude biochimique du liquide céphalorachidien (LCR) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et qui ont été traités par biothérapies (natalizumab/rituximab) depuis au moins 1 an dans le cadre de cette pathologie.

### **B. Critères d'exclusion :**

Les patients ayant été sous biothérapies pour moins de 12 mois. Ce critère a été défini dans le but de disposer de résultats exploitables.

## **2.4. Limites de l'étude : notre étude a été interrompue par la pandémie mondiale COVID 19.**

## 2.5. Expression des résultats :

Les résultats de l'étude sont présentés de façon narrative et sont construits de façon à apprécier l'efficacité et la sécurité du natalizumab/rituximab comme traitement de fond de la SEP. Les données recueillies **pour** chaque patient sont :

- ✚ Age et sexe du patient.
- ✚ Age d'apparition de la maladie.
- ✚ Signes cliniques.
- ✚ Résultats des examens complémentaires : étude biochimique du LCR et imageries cérébro-médullaire.
- ✚ Ancienneté de la SEP.
- ✚ Prise en charge thérapeutique.
- ✚ Evolution de la SEP.
- ✚ Score EDSS lors de la dernière visite.

## 3. Résultats et discussion

### 3.1. Généralités

Parmi les 4 patients inclus dans notre étude, trois étaient des femmes. Par ailleurs, nos patients avaient un âge de début de la maladie compris entre 20 et 30 ans. Même si ces données n'ont pas de valeur significative, elle confirme tout de même que la SEP est une maladie à prédominance féminine qui touche majoritairement des sujets jeunes.

Nous avons remarqué la présence d'un concept de consanguinité chez deux de nos patients et que les troubles sensitifs tels que les picotements, les engourdissements, les baisses ou les pertes de sensations, les troubles de l'équilibre et de la marche et les troubles de la vision constituaient le plus souvent les principaux motifs de consultation chez tous les patients.

Les quatre patients ont tous bénéficié d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention à base d'un interféron bêta 1. Il est révélé que ces interférons ont eu une efficacité relativement égale chez nos patients mais assez faible pour éliminer l'apparition de rechutes.

Pour tous les patients inclus dans notre étude, il a été révélé qu'au cours de la dernière année de traitement à base d'interféron (l'année précédant le passage au traitement de 2<sup>ème</sup> ligne), tous les patients avaient présenté une augmentation du taux annuel de poussées, traduisant ainsi l'inefficacité du traitement initial, avec une augmentation d'une moyenne de 2 poussées/ an.

Un traitement au natalizumab a été initié après l'arrêt de l'interféron bêta1a et il s'est avéré plutôt efficace en réduisant les scores EDSS et le nombre de poussées à 12 et 24 mois sous traitement. Néanmoins deux patients ont été switchés vers le rituximab, l'un en raison de l'inefficacité du natalizumab, avec un index d'anticorps anti-virus JC élevé et l'autre à cause de la progression vers une forme très active de SEP.

Tous nos patients avaient bénéficié de bolus de méthylprednisolone 500 mg à raison de 1 g/jour pendant 3 à 5 jours lors des poussées, selon leur sévérité. Cette thérapie reste un protocole systématique universel dans la prise en charge des poussées.

### 3.2. Présentation de cas :

#### A. Cas clinique n°01 : Risque de LEMP sous natalizumab

##### Données :

Il s'agit de la patiente B.S âgée de 38 ans, mariée et mère de deux enfants atteints de lithiase de la voie biliaire principale ; sans antécédents médico-chirurgicaux particuliers, suivi depuis 5 ans pour SEP-RR. Mise initialement sous interférons  $\beta$ 1a ; AVONEX®, puis sous natalizumab depuis septembre 2018 après échec thérapeutique du traitement de première ligne. Le traitement par natalizumab est interrompu au bout de la 7<sup>ème</sup> cure en raison d'une grossesse. Elle est admise en période post partum pour prise en charge d'une névrite optique rétrobulbaire (NORB) gauche d'installation rapide et sévère. N'ayant pas récupéré après des bolus de corticoïdes pendant 5 jours ; elle bénéficia de 5 séances de plasmaphérèse et elle a été initiée au traitement par le rituximab, deux mois après. La patiente a présenté en tout deux poussées sous natalizumab. L'index d'anticorps anti-virus JC chez elle était de 1.90%.

##### Discussion

La décision d'arrêt d'un traitement pour absence d'efficacité est l'une des principales difficultés dans la prise en charge des patients atteints de SEP vu l'étroitesse de l'arsenal thérapeutique dont nous disposons aujourd'hui.

La décision de l'arrêt du natalizumab est souvent prise suite à son inefficacité, voir la persistance de poussées, apparition de nouvelles lésions et l'aggravation des symptômes neurologiques existants. L'échec thérapeutique peut être lié en premier lieu à l'inefficacité spontanée du traitement, comme il peut également être secondaire à l'existence d'anticorps anti-natalizumab.

Par ailleurs, la survenue d'une poussée sous natalizumab doit systématiquement faire considérer la possibilité d'une complication rare mais grave, la LEMP, qui peut parfois se présenter de manière subaiguë et peut être confondue avec une poussée. Ainsi, toute poussée justifie la réalisation d'une IRM à la recherche de lésions suspectes, et la moindre atypie clinique ou IRM, doit faire arrêter le traitement pour éliminer cette LEMP.

Dans notre cas la suspicion était importante, la patiente a de ce fait bénéficié de 5 séances de plasmaphérèse susceptible de restaurer plus rapidement le système immunitaire au niveau du SNC et d'une corticothérapie à forte dose vue que la plasmaphérèse peut accélérer la survenue, dans les jours ou semaines qui suivent, le phénomène de reconstitution immunitaire (IRIS) conduisant à une aggravation de l'état clinique de la patiente.

Lors de l'arrêt du traitement, le natalizumab reste présent dans le sang et a des effets pharmacodynamiques (par exemple, augmentation des lymphocytes) pendant environ 12 semaines après la dernière administration. L'instauration d'autres traitements au cours de cette période conduira donc à une exposition concomitante au natalizumab et pourra conduire à un effet immunosuppresseur additif c'est pourquoi une fenêtre thérapeutique doit être envisagé.

La patiente a été initiée à un traitement de troisième intention, le rituximab, qui constitue une alternative thérapeutique chez les malades atteints de la SEP.

### **B. Cas clinique n° 02 : effet rebond après arrêt du natalizumab**

#### **✚ Données :**

La patiente K.M. âgée de 28 ans et sans antécédents particuliers est suivie depuis 2013 pour SEP-RR. Mise sous natalizumab depuis 2017 après échec thérapeutique de traitement de première intention (elle a fait 2 poussées en moyenne par an pour un ensemble de 6 poussées sous interférons  $\beta 1a$  avec aggravation de son score EDSS « EDSS=5 »).

Elle interrompt le traitement après la 9<sup>ème</sup> cure de natalizumab en raison d'un désir de grossesse. La patiente a fait un ensemble de 4 poussées dont la première à sa 4<sup>ème</sup> cure et l'une juste après son accouchement. Au bout de sa 24<sup>ème</sup> cure, l'IRM de contrôle révèle une augmentation considérable de la charge lésionnelle. L'index d'anticorps anti-virus JC était de 3.70%.

### Discussion

La grossesse constitue un défi en cas de SEP d'un côté parce que si elle est envisagée cela peut influencer le choix thérapeutique, de l'autre parce que se pose alors la question de la continuation ou de l'arrêt du traitement lorsqu'elle est en cours. Cette question est tout particulièrement importante pour les femmes dont la SEP est très active et que l'on peut donc difficilement envisager de laisser sans traitement.

Cette observation illustre le risque d'aggravation neurologique à l'arrêt du natalizumab en raison d'un désir de grossesse. Certains auteurs expliquent cette aggravation par le syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS) car l'effet du natalizumab sur le système immunitaire commence à s'estomper 8 à 12 semaines après la dernière administration et disparaît quasi complètement après 16 semaines. Par définition, l'IRIS est une réponse inflammatoire médiée par les cellules T en réponse à un pathogène et liée à une reconstitution du système immunitaire après une période d'immunosuppression. Or, dans ce contexte précis, aucun agent pathogène n'est identifié. Aussi, il semble plus adapté de parler de "levée du verrou natalizumab". À l'arrêt du traitement, l'augmentation du taux de lymphocytes T CD4+ dans le liquide céphalorachidien peut être responsable de la réactivation de la maladie, la restauration d'une immunité normale survenant autour de 3 mois. [77]

Il a été montré que ce risque pouvait être très fortement réduit lorsque l'administration de la dernière dose de natalizumab était effectuée à distance du dernier cycle menstruel et des données allemandes ont même montré que les injections pouvaient se poursuivre sans encombre pour la mère et pour l'enfant jusqu'à la 30<sup>ème</sup> semaine de gestation. Mieux encore ces données présentées lors de l'ECTRIMS 2017 suggéraient qu'en cas de SEP très agressive ou de forts handicaps, la poursuite au-delà de 30 semaines pouvait s'envisager pour éviter le rebond du post-partum.

En dépit du très petit nombre de preuves formelles, les directives britanniques recommandent de continuer le natalizumab jusqu'à 34 et même 40<sup>ème</sup> semaines de gestation et soucieuses des éventuels problèmes fœtaux, conseillent de limiter cette exposition en administrant la dernière dose vers la 34<sup>ème</sup> semaine et en recommençant les administrations 8 à 12 semaines plus tard pour diminuer le risque de rebond. [78]

Chez les femmes présentant une phase hautement active et persistante de la maladie, il sera généralement recommandé de reporter la grossesse. Mais que pour celles qui décident tout de

même de devenir enceinte ou qui ont une grossesse imprévue, un traitement par natalizumab pendant la grossesse peut être envisagé après une discussion sur les risques potentiels.

Toutefois, l'apparition de nouvelles lésions cérébrales à l'IRM au cours du suivi d'un patient atteint de SEP traitée depuis au moins un an par Natalizumab doit faire évoquer en premier lieu une LEMP, c'est pourquoi une surveillance étroite et rigoureuse de cette patiente est vivement recommandée pour juger de la sûreté de natalizumab. Il est important de demander une IRM de contrôle et de la comparer aux autres IRM antérieures pour surveiller de manière efficace la réponse au traitement par la mesure de nouvelles ou de l'extension des lésions. La surveillance radiologique doit être plus fréquente (de 3 à 6 mois) vu que c'est une patiente à haut risque sachant qu'elle est sous natalizumab depuis plus de 18 mois et dont les Ac anti-JCV sont positives.

### C. Cas clinique n° 03 : survenue d'un EI grave sous natalizumab

#### + Données :

A.S, 38 ans, présente une SEP de forme RR qui évolue vers la forme SP depuis deux ans. Le début de la symptomatologie remonte à 2005. Initialement mis sous interféron  $\beta 1a$ , sous lequel il a présenté une amélioration partielle puis sous natalizumab depuis 2017 ; l'index d'anticorps anti-virus JC était de 3.70% après la 30<sup>ème</sup> cure de natalizumab. Il se présente ce jour, 11/03/2020 pour sa première cure de rituximab. Dans les suites de l'administration du rituximab par perfusion, le patient a présenté une réaction allergique sévère nécessitant un arrêt du traitement.

#### + Discussion

La survenue d'une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) chez les patients traités par TYSABRI (natalizumab) est un risque connu dont plusieurs facteurs sont déjà identifiés : la présence d'anticorps contre le virus de John Cunningham (VJC), à l'origine de la LEMP ; une durée du traitement sous natalizumab supérieure à 2 ans et un traitement immunosuppresseur préalable au TYSABRI.

L'ensemble de ces 3 critères ont permis de caractériser un niveau de risque très élevé de LEMP chez le patient A.S, c'est pourquoi l'arrêt du natalizumab a été envisagé chez lui et un appel à un traitement de troisième intention, le rituximab, a été fait.

Cette observation illustre la survenue d'une allergie sévère sous rituximab ; en effet, l'administration intraveineuse de protéines peut provoquer des réactions anaphylactoïdes ou d'autres réactions d'hypersensibilité. Effectivement, une réelle hypersensibilité apparaît habituellement dans les minutes qui suivent le début de la perfusion. Le rôle du développement d'anticorps anti-anticorps chimériques (HACA) a été discuté. Aucune relation n'a cependant été trouvée entre ces réactions et la présence d'anticorps humains anti-chimériques (HACA), observés chez 10% des patients. S'il est peu vraisemblable que de tels anticorps interviennent dans la grande majorité des réactions, qui surviennent, rappelons-le, majoritairement lors de la 1<sup>ère</sup> administration du produit, ces anticorps n'ont plus probablement un rôle dans les phénomènes allergiques ultérieurs survenant plusieurs jours après les perfusions suivantes (réactions de type maladie sérique). [79,80]

Devant une telle réaction un arrêt immédiat et définitif de la perfusion est à envisager avec la prise des mesures de réanimation appropriées, il est à noter une prise ultérieure de rituximab est formellement contre indiquée.

Toutefois, les réactions liées à la perfusion peuvent dans une large mesure être prévenues ou atténuées par une administration 1 heure avant la perfusion d'une prémédication qui comporte :

- Antihistaminiques en IV : par exemple, 5 mg IV de maléate de dexchlorphéniramine
- Paracétamol : 1g en IV
- Méthylprednisolone : 100 mg en IV
- Paracétamol et antihistaminiques peuvent être donnés per os

Le RCP du rituximab précise aussi, qu'il est recommandé de débiter la 1<sup>ère</sup> perfusion à un débit de perfusion lent pendant 30 minutes, avec instauration d'une surveillance médicale rapprochée, et mesure du pouls et de la pression artérielle toutes les 30 minutes.

Devant une telle réaction un arrêt immédiat et définitif de la perfusion est à envisager avec la prise des mesures de réanimation appropriées, il est à noter une prise ultérieure de rituximab est formellement contre indiquée.

#### **D. Cas clinique n° 04 : poursuite du traitement au natalizumab au-delà de la 24<sup>ème</sup> cure**

##### **🚦 Données :**

Il s'agit de la patiente K.N, âgée de 25 ans issus d'un mariage consanguin, aux antécédents de maladie de Basedow, qui consulte pour des troubles sensitifs, troubles de la marche, flou

visuels, faiblesse musculaire et impériosités mictionnelle. L'examen neurologique initial a objectivé un score EDSS de 6,5 et l'IRM cérébral de base a montré des lésions de démyélinisation en T1, T2 et FLAIR ; de ce fait, un diagnostic de SEP-RR a été posé et la patiente est mise sous interféron b1a pendant 18 mois ensuite sous natalizumab.

Elle se présente ce jour pour sa 34<sup>ème</sup> cure de natalizumab. Il est à noter que la patiente n'a présenté aucune poussée depuis l'instauration du traitement. L'EDSS de jour était de 0 et l'index d'anticorps anti-virus JC était > 1.80%.

### Discussion

Le risque de LEMP sous natalizumab est corrélé à la présence ou non de trois facteurs de risque : une sérologie positive pour le virus JC, la prise antérieure d'un traitement immunosuppresseur et une durée de traitement par natalizumab supérieure à 24 mois. Il est donc indispensable de réévaluer la poursuite ou non du traitement sous natalizumab chez cette patiente vu la présence de ces trois facteurs de risque. La décision repose principalement sur le statut sérologique pour le virus JC. Cependant, la présence d'un index sérologique bas – dont le seuil n'est pas encore défini de manière consensuelle – peut inciter à poursuivre le natalizumab chez cette patiente séropositive vu que les alternatives thérapeutiques sont limitées. D'autres indicateurs biologiques permettant de cerner mieux le risque de LEMP sont à l'étude.

S'il est bien admis qu'un traitement de fond doit être introduit en relais du natalizumab, il n'y a à ce jour aucune recommandation officielle concernant le type de traitement et le délai à respecter entre son introduction et la dernière perfusion de natalizumab. Les données disponibles dans la littérature sont issues d'études de méthodologie discutable, souvent réalisées sur de petits effectifs et sont difficilement comparables entre elles. Dans l'attente d'études de plus grande ampleur, idéalement randomisées, le switch natalizumab-rituximab paraît être le relais le mieux documenté et il représente le meilleur compromis efficacité/sécurité même si le risque de poussée à l'arrêt du natalizumab reste significatif. Idéalement, le rituximab sera débuté deux mois après la dernière perfusion de natalizumab. Les immunomodulateurs injectables (IFN/AG) conservent un intérêt en cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance à ce traitement et surtout en cas de projet de grossesse car ils peuvent être poursuivis jusqu'à la constatation de la grossesse. La place des nouveaux traitements de fond dans ce cas de figure particulier reste à définir. [66]

#### **4. Conclusion**

L'estimation précise du risque de LEMP sous natalizumab peut conduire à son interruption. L'intérêt de l'index d'anticorps anti-virus JC est évident pour estimer l'amplitude du risque.

L'arrêt du natalizumab est une période critique, avec un risque de réactivation, voire d'aggravation, de la maladie. Un relais par interférons dans un court délai (inférieur à 2 mois) est préconisé mais ne protège pas complètement de cette réactivation.

Proposer du rituximab en relais au natalizumab en cas de risque élevé de LEMP ou d'inefficacité de ce dernier, semble représenter le meilleur compromis efficacité/sécurité. Mais toutefois, une surveillance médicale rapprochée s'impose au cours des premières perfusions de rituximab.

Le profil de sécurité et d'efficacité des biothérapies de la SEP à long terme reste discutable ; d'autant plus que le rituximab est prescrit hors AMM dans le cadre du traitement de la SEP.

## **Partie 2 : Revues Systématiques**

## **Article 01 : Efficacité et sécurité à long terme du natalizumab dans la sclérose en plaques : Revue systématique.**

### **1. Résumé**

**Contexte :** Le natalizumab (NTZ) (Tysabri®) est un anticorps monoclonal qui inhibe l'émigration des leucocytes à travers la BHE, réduisant ainsi l'inflammation dans le système nerveux central. Il a été approuvé dans le monde entier pour le traitement de la sclérose en plaques (SEP) notamment la forme récurrente-rémittente (SEP-RR).

**Objectifs :** Cette revue systématique de la littérature visait à évaluer les données disponibles concernant l'efficacité et la sécurité du NTZ à long terme chez les patients atteints de SEP.

**Méthodes :** Des recherches ont été effectuées dans les bases de données suivantes : MEDLINE (PubMed), EMBASE, et Science Direct, de la période allant de 2010 à aout 2020, en utilisant les termes (NTZ et sclérose en plaques), (Efficacité et sécurité du NTZ), (efficacy and safety of natalizumab in MS traitement) et (NTZ in multiple sclerosis). Les études observationnelles rétrospectives et prospectives, mono ou multicentriques, évaluant le NTZ à long terme, en monothérapie, et les essais cliniques randomisés de phase III comparant le NTZ à un placebo ou à tout autre traitements approuvés pour les personnes atteintes de SEP ; ont été inclus. Seuls les articles en langues française et anglaise faisant état de résultats d'études sur l'efficacité (en termes d'effets sur les poussées, la progression de l'incapacité et les résultats d'imagerie par résonance magnétique) et/ou la sécurité (la proportion de patients ayant subi des événements liés à la perfusion (IRE), et la proportion de patients ayant subi des effets indésirables (EI) ou effets indésirables graves (EIG) souffrant d'infections après le traitement), ont été inclus. La revue a été réalisée conformément aux lignes directrices PRISMA.

**Résultats :** Trois études ont satisfait aux critères d'inclusion prédéfinis, elles ont porté sur un ensemble de 7805 patients souffrant de SEP (RR-SP). En ce qui concerne l'efficacité, les résultats ont montré des preuves statistiquement significatives en faveur du NTZ pour tous les résultats primaires et les résultats secondaires pour lesquels des données étaient disponibles. Les essais cliniques ont montré que le NTZ est très efficace pour traiter les formes récurrentes de SEP. Des améliorations substantielles du TAP ont été observées au cours du traitement par le NTZ, les TAP ont diminué avec une moyenne de 89% à 5 ans et de 95% à 10 ans, par rapport aux valeurs de base dans l'ensemble des études. L'efficacité du NTZ a également été démontrée par l'évaluation de la progression du handicap (Expanded Disability Status Scale), des mesures radiologiques et des mesures d'activité sans preuve de maladie (clinique, radiologique et

globale). Les résultats étaient similaires parmi les groupes de patients des trois études. Le NTZ était généralement bien toléré dans l'ensemble de la population incluse dans les trois études, les données relatives aux EIG étaient conformes au profil de sécurité connu du NTZ ; aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié.

**Conclusions :** Les résultats des trois études soutiennent l'efficacité et les profils de sécurité du NTZ dans la pratique clinique réelle et sont généralement conformes aux études précédentes et aux informations préalables à la prescription, sans qu'il y ait de nouveaux signaux de sécurité dans les différentes études. Dans l'ensemble, les données rapportées ici fournissent des informations utiles aux cliniciens et aux chercheurs sur l'utilité du NTZ chez un plus grand nombre de patients que ce qui a été étudié dans les essais cliniques.

## 2. Contexte

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique auto-immune du SNC, caractérisée par une altération partielle ou totale, temporaire ou définitive de la gaine de myéline, souvent associée à une atteinte axonale. Touchant plus de 2.3 millions de gens dans le monde avec un sexe ratio indiquant une prédominance féminine. La SEP est considérée aujourd'hui comme la première cause du handicap neurologique non traumatique de l'adulte jeune. [1-2]

Sur le plan clinique, il existe différents phénotypes de sclérose en plaques. La plus courante est la forme récurrente-rémittente (RR), caractérisée exclusivement par des poussées avec des périodes de rémission avec ou sans séquelles. Après des années d'évolution, la plupart des formes RR évoluent vers une forme secondairement progressive (SP) ; la progression du handicap est plus ou moins rapide, associée ou non à des poussées surajoutées. Parmi les formes moins courantes on cite la forme progressive primaire (PP) qui se caractérise d'emblée par une évolution chronique irréversible et indépendante des poussées. [3]

Les essais cliniques évaluant l'efficacité des médicaments prometteurs utilisent ; la progression de l'invalidité et le taux de poussées comme principaux résultats, et l'apparition de nouvelles lésions de SEP aux examens d'IRM du SNC comme résultats secondaires.

La SEP est aujourd'hui considérée comme une maladie essentiellement médiée par les lymphocytes T par le biais des données scientifiques obtenues aussi bien chez l'homme que dans le modèle animal de la maladie. En effet des cellules LT réactives contre des épitopes de la myéline sont présentes dans le sang des patients et au sein des lésions de SEP avec une répartition oligoclonale évoquant une sélection antigène-dépendante. [4]

Ainsi, ces dernières années des thérapies ciblant les cellules T viennent s'ajouter à l'arsenal thérapeutique et ont été étudiées comme des traitements prometteurs de la SEP.

Le Natalizumab (NTZ) est le premier anticorps monoclonal développé dans la SEP ; il se place le long de la barrière hémato-encéphalique et dirigé contre VLA-4, chaîne  $\alpha$  de l'intégrine  $\alpha 4\beta 1$  exprimé à la surface des leucocytes. L'intégrine  $\alpha 4\beta 1$  est exprimée à la surface des lymphocytes et des monocytes et agit ainsi en bloquant sa liaison à son ligand VCAM-1 exprimée à la surface des cellules endothéliales de la BHE et inhibe donc la migration des leucocytes au sein du SNC. Malgré une demi-vie de 6 à 9 jours les  $\alpha 4$  intégrines présentes à la surface des lymphocytes T sont saturées à 80% un mois après une perfusion de 300 mg de NTZ. [5]

On s'attend à ce que le blocage de l'interaction VLA-4/VCAM-1 inhibe la migration des leucocytes au sein du SNC qui aboutira à une diminution de l'activité neuroradiologique de la maladie, mais aussi l'évolution de handicap à court terme.

### **3. Objectifs**

L'objectif de cette revue est d'évaluer les deux profils d'efficacité et de sécurité du NTZ lors du traitement à long terme des patients atteints de SEP.

### **4. Méthodes**

Cette revue a été réalisée conformément aux lignes directrices PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*).

#### **4.1. Critères d'éligibilité**

Des critères d'inclusion et d'exclusion ont été définis et seules les études répondant à ces caractéristiques ont été sélectionnées.

Toutes les études observationnelles rétrospectives et prospectives, mono ou multicentriques, évaluant le NTZ à long terme (au-delà du 24<sup>ème</sup> mois) en monothérapie, les essais cliniques randomisés de phase III comparant le NTZ à un placebo ou à tout autre traitements approuvés pour les personnes atteintes de SEP et rapportant au moins un de ces résultats : taux annualisé de poussées (TAP), apparition ou non de nouvelle lésions à l'IRM, la progression du handicap et manifestation ou non d'effets indésirables lié au traitement par le NTZ ; ont été incluse, avec une restriction aux deux langues française et anglaise.

Les études incluses doivent impliquer des patients adultes de plus de 18 ans quel que soit leur sexe et leur race et chez qui un diagnostic définitif du SEP selon les critères de McDonald et Poser a été posé et dont les résultats initiaux de l'échelle EDSS étaient  $\leq 6.0$ .

Les études impliquant des petites séries de patients comportant moins de 50 patients ont été exclues.

#### **4.2. Sources et Stratégie de recherche**

Les bases de données suivantes ont été consultées pour identifier les articles pertinents en français ou en anglais publiés entre 2010 et août 2020 :

1. MEDLINE (Pub Med);
2. EMBASE (Embase.com);
3. Science direct ;

Une stratégie de recherche complète a été conçue pour récupérer les études à partir de ces bases de données.

La recherche a été effectuée en utilisant les termes : "sclérose en plaques", "multiple sclerosis", "traitement de la sclérose en plaques", "MS treatment", "NTZ", "NTZ et sclérose en plaques", "NTZ et sécurité", "efficacy and safety of NTZ in MS treatment", et "NTZ in multiple sclerosis".

#### 4.3. Sélection des études et extraction des données

Les études obtenues après la recherche documentaire ont été sélectionnées pour être incluses dans l'examen sur la base des critères de sélection prédéfinis. Le tableau n° 01 présente un résumé des critères relatifs à la population, à l'intervention, au comparateur, aux résultats et la conception de l'étude (PICOS).

**Tableau n°0 1 : Critères de sélection des études de la revue (PICOS).**

Critères d'inclusions	
<b>Patients population (P)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age : adultes &gt;18ans</li> <li>• Le sexe : H/F</li> <li>• Race : Toutes</li> <li>• Diagnostic de SEP (RR et SP)</li> <li>• EDSS de base &lt;6.0</li> </ul>
<b>Interventions (I)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Natalizumab</li> </ul>
<b>Compareurs (C)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucune restriction</li> </ul>
<b>Résultats (outcomes) (O)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taux annualisé de poussées</li> <li>• Patients en rechute</li> <li>• Résultats de l'IRM</li> <li>• Score de l'EDSS</li> <li>• Aucune preuve d'activité de la maladie NEDA</li> <li>• Événements indésirables graves EIG</li> <li>• Interruptions et retraits</li> </ul>
<b>Type d'étude : (Study design) (S)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Études observationnelles, rétrospectives ou prospectives, mono ou multicentriques, essais cliniques randomisés, évaluant le NTZ à long terme (au-delà de 2ans).</li> </ul>

Un processus en deux étapes a été utilisé pour la sélection des études. Lors de la première étape, les résumés d'articles ont été évalués en fonction de leur conformité aux critères de sélection et classés comme « inclus », « incertains » ou « rejetés ».

Lors de la deuxième étape, les textes intégraux des articles dans les catégories « inclus » et « incertain » étaient examinés jusqu'à ce que tous les articles soient finalement classés dans les catégories « inclus » ou « exclus ». Les raisons des rejets et des exclusions d'études ont été enregistrées (par exemple : articles de synthèse, patients pédiatriques uniquement). **Voir Figure n°01.**

Les données pertinentes de toutes les études incluses ont été extraites à l'aide d'une grille d'extraction prédéfinie. Pour chaque étude les caractéristiques suivantes ont été extraites : conception de l'étude, données relatives aux patients, type d'intervention, les résultats primaires et secondaires.

Toutes les données ont été synthétisées de manière narrative et sous forme de tableaux.

#### **4.4. Résultats**

Les paramètres suivants, mesurés pendant la phase de traitement et à la fin du suivi, par rapport à la situation de départ ont été définis afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité du NTZ :

##### **1. Efficacité :** trois paramètres sont pris en compte ;

- ✚ Le nombre annualisé de poussées à un an (ou plus tard), définit comme le nombre moyen de poussées confirmées par patient, ajusté pour la durée du suivi afin de l'annualiser. Une poussée se définit par l'apparition, la réapparition ou l'aggravation d'un évènement clinique (symptôme neurologique ou douleurs) généralement rencontré lors d'une SEP qui persiste pendant plus de 24 heures. Deux poussées sont distinctes si elles sont séparées d'au moins un mois.
- ✚ La somme du nombre de lésions pondérées par le gadolinium T1 à un an (ou plus tard). Les lésions qui ont persisté pendant plus de quatre semaines ont été comptées plus d'une fois.
- ✚ Les données sur l'invalidité mesurées par les résultats obtenus sur l'échelle EDSS à un an ou plus. Les patients atteints de SEP développent des handicaps visuels, cognitifs, physiques et psychologiques à des degrés divers ; l'EDSS a été créé pour les quantifier sur la base des scores de huit systèmes fonctionnels (Kurtzke 2008). L'aggravation confirmée du handicap a été définie comme une augmentation, confirmée 24 semaines plus tard, de  $\geq 0,5$  points par rapport à un score de base sur l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) de  $\geq 6,0$ , de  $\geq 1,0$  points par rapport à un score de base sur l'échelle EDSS de  $\geq 1,0$  à  $<6,0$  ou de  $\geq 1,5$  points par rapport à un score de base sur l'échelle EDSS de  $0,0$ . L'amélioration confirmée du handicap a été définie comme une diminution de  $\geq 1,0$  point par rapport au score de base, confirmée 24 semaines plus tard, chez les patients ayant un score EDSS de base  $\geq 2,0$ . La confirmation d'une aggravation ou d'une amélioration sur 24 semaines pourrait se produire jusqu'à 84 jours après la dernière dose de NTZ.

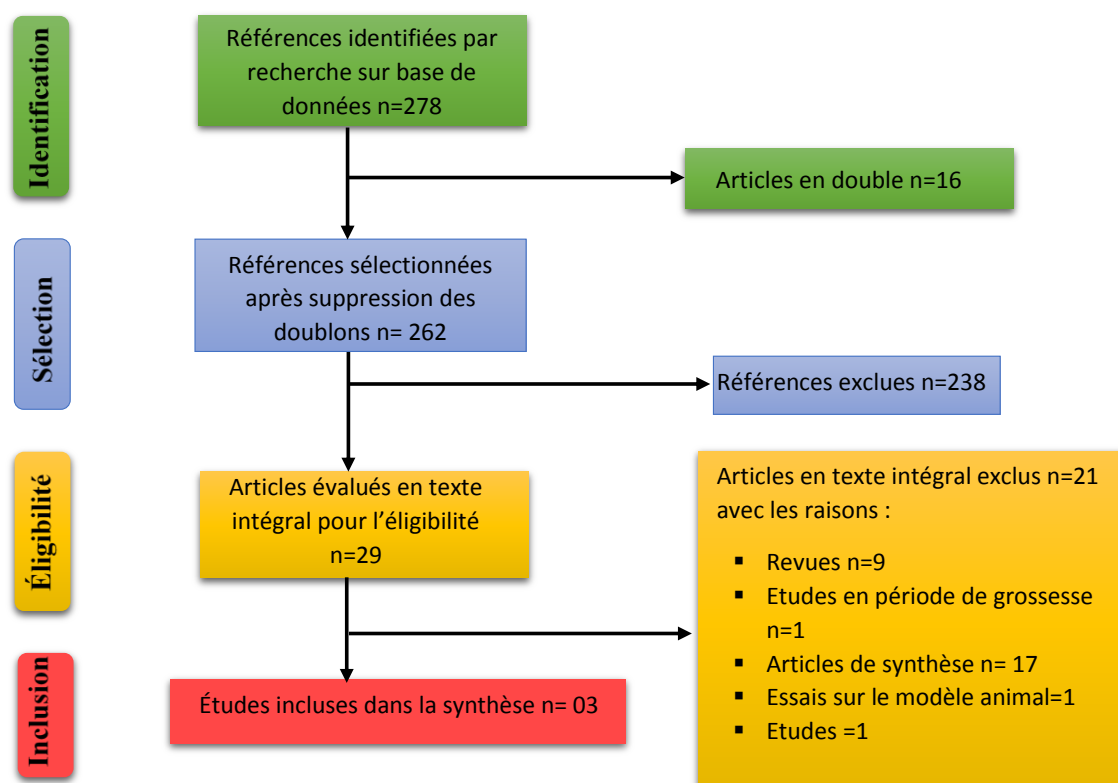
## 2. Sécurité :

Elle est appréciée par la proportion de patients ayant subi des évènements indésirables liés à la perfusion ou présentant des effets indésirables (EI) ou effets indésirables graves (EIG) et le nombre de patients qui se sont retirés ou abandonné l'étude en raison de la manifestation de ces effets.

## 5. Résultats

### 5.1. Sélection des études

La recherche initiale a permis d'identifier 278 articles provenant des bases de données (MEDLINE (PubMed), EMBASE, Science Direct). Après suppression des doublons et examen des articles restants ; trois études ont été identifiées. Le nombre d'articles inclus et exclus ainsi que les raisons de leur exclusion sont indiqués dans la **figure n°01**.



**Figure 01.** L'organigramme PRISMA, illustrant le flux d'informations à travers les différentes phases d'une revue systématique.

## 5.2. Caractéristiques des études incluses

Les études qui ont contribué à cette revue sont des études observationnelles rétrospectives et/ou prospectives multinationales incluant un grand nombre de patients d'origine sociale et d'ethnique variée, ces études se sont déroulées entre 2007 et 2018.

**L'étude TOP (Tysabri® Observational Program) [6]** est une étude observationnelle prospective, ouverte, multinationale et multicentriques, en cours, évaluant la sécurité et l'efficacité à long terme du NTZ chez les patients atteints de SEP-RR dans le cadre d'une pratique clinique réelle.

Cette analyse intermédiaire sur 10 ans comprend les données du début de cette étude juillet 2007 jusqu'au 1<sup>er</sup> novembre 2017. Les analyses ont inclus les patients sous NTZ (la cohorte de traitement  $\geq 8$  ans) et ceux qui ont arrêté le NTZ mais sont restés dans le TOP (la cohorte de traitement  $< 8$  ans).

Le programme d'observation Tysabri (TOP), qui a débuté il y a plus de 10 ans, est la plus grande étude en cours dans le monde réel, sur des patients atteints de SEP-RR traités sous NTZ.

**L'étude ASCEND (A Study to Characterize the Efficacy of Natalizumab on Disability in SPMS) [7]** était un essai clinique international multicentrique de phase 3, destiné à évaluer l'efficacité du NTZ en tant que traitement pour la SEP, et notamment sur le retardement de l'évolution du handicap des patients atteints. L'étude est réalisée en deux parties. Dans la phase randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles et contrôlée par placebo (partie 1), des patients atteints de SEP-SP, ont reçu du NTZ ou un placebo. Au cours de la phase d'extension ouverte, facultative et spécifiée pour la sécurité et l'efficacité (partie 2), tous les patients ayant terminé la partie 1 pouvaient recevoir le NTZ jusqu'à la fin de l'étude.

**L'étude TYSTEN (TYSabri TEN ans) [8]** est une étude observationnelle rétrospective réalisée dans deux centres en France (dans les deux régions Alsace et Nord-Pas-de-Calais), entre avril 2007 et septembre 2018, portant sur des patients diagnostiqués SEP-RR, selon les critères de Poser avant 2009 et ceux de McDonald après 2001, et ayant comme objectif l'évaluation de délai d'apparition de la phase progressive secondaire chez ces patients traités par le NTZ et l'étude des facteurs prédictifs.

### 5.2.1. Patients

Dans l'étude TOP, au 1<sup>er</sup> novembre 2017, un total de 6148 patients de 17 pays étaient inscrits au TOP, tous répondaient aux critères de prescription du NTZ dans leurs pays respectifs. Au moment de l'inscription au programme les patients devaient avoir un diagnostic de SEP-RR et n'être jamais traités au NTZ ou avoir reçu des doses  $n \leq 3$  de NTZ au cours de leur vie.

Les sujets avaient un âge moyen de 37.1 ans (9.8), la proportion des femmes de 72.1% (n=4430). Dans l'ensemble de la population, la durée médiane de la maladie au départ était de 7,8 ans (fourchette de 0 à 48 ans), et un score EDSS moyen de 3.5 (SD=1.6). La plupart des patients (84,5 %) avaient utilisé un autre DMD (Disease-Modifying Drug) avant de commencer le NTZ. Le statut des anticorps anti-virus JC a été testé lors de l'inscription chez 4339 des 6148 patients (70,6 %). Au total, 2102 patients (34,2 %) étaient positifs pour les anticorps anti-VHC et 2230 (36,3 %) étaient négatifs pour les anticorps anti-VJC (**Annexe n°04**).

Au 1er novembre 2017, 3210 patients (52,2 %) avaient arrêté le NTZ et 2117 (34,4 %) s'étaient retirés du TOP. Parmi les 3210 patients, 1093 (34,0%) sont restés en TOP (**Annexe n°01**).

Au cours de l'étude (ASCEND. 2018), un total de 887 patients ont été recruté dans un premier temps (NTZ, n=439 ; placebo, n=448) ; les participants étaient âgés de 18 à 58 ans avec une moyenne de 47.2 années, atteints depuis au moins deux ans d'une SEP-SP et avaient enregistré un score EDSS de base entre 3 et 6,5 (la moyenne était de 6 sur l'échelle EDSS).

Les sujets étaient des femmes dans une proportion de 62% (n=550), avec une durée moyenne de la maladie de 16.5 ans depuis l'apparition des premiers symptômes.

Parmi les 887 patients, 565 ont continué l'étude (poursuite du NTZ, n=291 ; début du NTZ, n=274). **Les caractéristiques de base sont résumées dans l'annexe n°05.**

Etude TYSTEN, en décembre 2012, 770 patients ont été inclus. Tous devaient avoir un diagnostic SEP-RR, avec un âge moyen de 29.1 ans, une durée moyenne de la maladie de 8.2 ans, un TAP moyen au départ de 2, et un score EDSS de base de 3 (2-4.5). Les femmes représentaient 72.1% (555) de la population globale. **Les caractéristiques de base sont résumées dans l'annexe n°06.**

Les patients inclus ont reçu au moins 3 perfusions de NTZ, soit après l'échec d'un traitement de première ligne ou après survenue de 2 poussées graves au cours de l'année.

Le NTZ a été arrêté dans 60,3 % des cas, principalement en raison d'une sérologie JCV positive ou d'un indice JCV > 1,5 (26,3 %). Le principal traitement de substitution était le fingolimod (48,0 %).

### 5.2.2. Interventions

Lors de l'étude TOP, les patients ont reçu 300 mg de NTZ par voie intraveineuse pendant environ 1 h, toutes les 4 semaines. La poursuite du traitement a été reconsidérée soigneusement chez les patients ne présentant aucun signe de bénéfice thérapeutique au-delà de 6 mois. La

durée moyenne du traitement au NTZ était de 3,3 ans (intervalle de 0 à 11,6), et la durée moyenne du suivi était de 5,2 ans (intervalle de 0 à 10,8)

Dans la première partie de l'étude ASCEND, les patients ont reçu 300 mg de NTZ ou de placebo par voie intraveineuse toutes les 4 semaines pendant 2 ans. Elle est suivie par une phase d'extension ouverte où tous les patients ont reçu le 2 décembre 2013, 300 mg de NTZ par voie intraveineuse toutes les 4 semaines. L'étude prend fin le 13 avril 2016.

La durée totale médiane du suivi, y compris les 96 semaines de la partie 1, était de 157 semaines soit 1.64 ans.

Au cours de l'étude TYSTEN, les patients ont reçu 300 mg de NTZ par voie intraveineuse, toutes les 4 semaines. La durée moyenne du traitement était de 66 mois (5.5 ans).

Les données ont été recueillies lors de chaque visite clinique annuelle. Les données recueillies étaient le nombre de poussées, l'EDSS, l'IRM du cerveau par an. Les poussées au cours des trois premiers mois n'ont pas été collectées car le NTZ était considéré comme n'étant pas encore efficace. La durée moyenne du suivi était de 97 mois.

### **5.2.3. Détermination des résultats primaires et secondaire des études incluses**

Dans l'étude TOP, le principal critère d'évaluation était la sécurité à long terme mesuré par l'incidence et le schéma des EIG, chez les patients recevant du NTZ. Les effets indésirables graves qui se sont produits  $\leq 6$  mois après la dernière perfusion de NTZ ont été inclus, à l'exception de la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) et du décès, qui ont été inclus lorsqu'ils sont survenus à n'importe quel moment après la première dose de NTZ. Les taux d'incidence des EIG d'intérêt (infections opportunistes, tumeurs malignes et LEMP) ont été examinés pour 1000 patients/années au total ainsi que pendant deux intervalles de temps ( $\leq 3$  ans et  $> 3$  ans), reflétant la durée médiane du traitement au NTZ, afin de déterminer si l'incidence a changé avec le temps.

Les paramètres secondaires évaluaient l'activité de la sclérose en plaques (SEP), mesurée par les poussées et les changements de handicap.

Le critère principal d'évaluation de l'étude ASCEND était la progression de l'invalidité. Au cours de la première phase, des évaluations de l'EDSS, de la marche chronométrée sur 25 pieds (T25FW) et du 9-Hole Peg Test (9HPT), ont été effectuées au début du suivi et toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 108. Au cours de la deuxième partie, les évaluations EDSS, T25FW et 9HPT ont été effectuées à la semaine 156. L'activité IRM et le taux annualisé de poussées ont également été pris en considération au cours des deux phases de l'étude.

En termes de sécurité, Les patients ont subi un test sanguin pour détecter la présence d'anticorps contre le virus JC au départ et toutes les 24 semaines, et Les événements indésirables et les événements indésirables graves liés au traitement par le NTZ ont été enregistrés tout au long des deux phases de l'étude.

Dans l'étude TYSTEN, le principal critère d'évaluation était la conversion en la forme SP, qui est mesuré par ; la probabilité cumulative, le temps de conversion et les facteurs prédictifs.

Les paramètres secondaires étaient les scores de 4,0 et 6,0 sur l'échelle EDSS, l'aggravation de l'EDSS, l'activité de la SEP mesurée par le TAP, résultats de l'IRM et la NEDA, et enfin la sécurité, en rapportant la survenue des EI et des EIG.

### **5.3. Résultats pour chaque étude**

Au cours de l'étude TOP, un total de 829 patients (13,5%) ont subi un EIG et 290 patients (4,7%) ont subi un EIG considéré comme lié ou possiblement lié au traitement par le NTZ. Les EIG les plus fréquents étaient les infections et les infestations, avec une incidence de 4,1 % ; la LEMP, la pneumonie, l'infection des voies urinaires et le zona étaient les infections les plus fréquemment signalées (**Annexe n°07**). Il convient de noter que les taux de développement des malignités et des infections opportunistes, à l'exception de la LEMP, sont restés très faibles.

Dans l'ensemble de la cohorte, 53 patients (0,9 %) avaient une LEMP confirmée. Les patients atteints de LEMP ont reçu une médiane de 42 doses ou mois d'exposition (intervalle 11-124) ; 36 des 53 cas de LEMP (67,9 %) sont survenus chez des patients ayant reçu du NTZ pendant plus de trois ans. Le taux d'incidence global de la LEMP pour 1 000 patients-années était de 2,034 (IC à 95 % : 1,554 à 2,662). L'utilisation antérieure d'immunosuppresseurs a été signalée par 14 patients atteints de LEMP (26,4 %). Sur les 36 cas de LEMP pour lesquels des anticorps anti-VCJ étaient disponibles six mois avant le développement de la LEMP, 35 (97,2 %) ont été confirmés positifs. Dans la cohorte LEMP, deux cas de neuropathie à cellules granuleuses associée au JCV ont été identifiés. Au 1er novembre 2017, 44 des 53 patients diagnostiqués avec la LEMP (83,0 %) étaient en vie. Il convient de noter qu'il existe peu de données sur les taux de LEMP au-delà de 6 ans de traitement dans le contexte post-commercialisation.

Au total, 66 patients (1,1 %) étaient atteints de 39 types de malignités. Le délai médian d'apparition d'une tumeur maligne était de 65 mois, avec une fourchette de 2 mois à 8 ans. Parmi les malignités signalées, quatre ont été mortelles (néoplasme pulmonaire, adénocarcinome du côlon, mélanome de la choroïde et cancer du sein métastatique). Le cancer du sein était la malignité la plus courante, touchant 19 patients avec un taux de 86,7 pour 100 000 patients-années, et un IC à 95 % de 52,2 à 135,4 pour 100 000 patients-années. Parmi les

autres tumeurs malignes signalées, citons le cancer papillaire de la thyroïde chez quatre patients, le cancer du côlon chez quatre patients, le cancer du rein chez trois patients et la leucémie lymphoïde chronique chez trois patients. Des tumeurs du SNC (un glioblastome et un oligodendrogliome) ont été diagnostiquées chez deux patients. Le taux d'incidence des EIG **d'intérêt** (infections opportunistes, LEMP et malignité) ont été évaluées à deux époques de l'utilisation du NTZ ( $\leq 3$  ans et  $> 3$  ans) pour tenir compte de l'impact d'une exposition prolongée au NTZ. **Tableau n°02**

**Tableau n°02. Incidence des infections opportunistes, des tumeurs malignes et de la LEMP pendant les 3 premières années de traitement au natalizumab, après 3 ans de traitement au NTZ**

	$\leq 3$ ans (n=6148)	$> 3$ ans (n=3719)	Globalement (n=6148)
<b>Patients-Années de suivi*</b>	15 773.19	10 233.77	26 060.25
<b>Infection opportuniste</b>			
<b>Patients avec un événement, n (%)</b>	10 (0.16)	1 (0.03)	11 (0.18)
<b>Taux d'incidence (95% CI) †</b>	0,634 (0,341 à 1,178)	0,098 (0,014 à 0,694)	0,422 (0,234 à 0,762)
<b>PML</b>			
<b>Patients avec un événement, n (%)</b>	17 (0.28)	36 (0.97)	53 (0.86)
<b>Taux d'incidence pour 1000 patients-années (95% CI) †</b>	1,078 (0,67 à 1,734)	3,518 (2,537 à 4,877)	2,034 (1,554 à 2,662)
<b>Malignité</b>			
<b>Patients avec un événement, n (%)</b>	35 (0.57)	28 (0.75)	63 (1.02)
<b>Taux d'incidence (95% CI) †</b>	2,219 (1,593 à 3,090)	2,736 (1,889 à 3,963)	2,417 (1,889 à 3,095)

Le moment où surviennent les événements indésirables graves est déterminé en fonction de la date de début de l'événement.

Les patients présentant un événement  $> 1$  ne sont comptés qu'une seule fois.

\*Selon le temps écoulé entre la première dose de natalizumab et la date de la dernière dose de natalizumab + 6 mois.

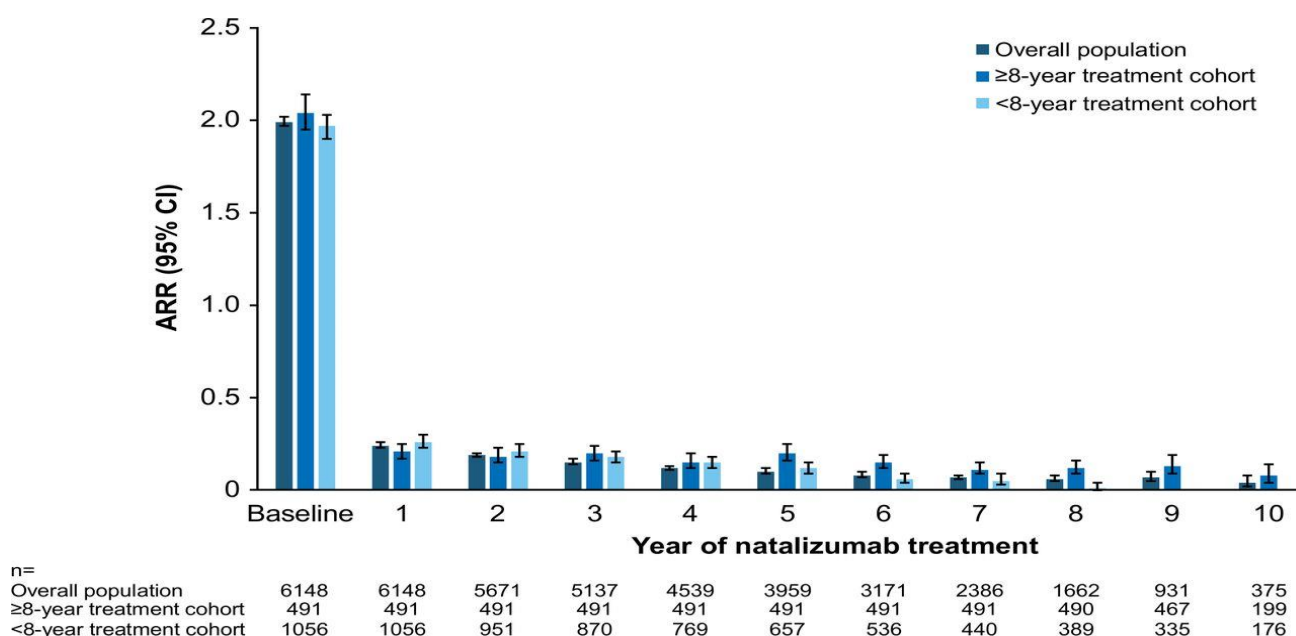
† Calculé comme suit :  $(1000 \times \text{nombre de patients présentant un événement}) / (\text{total des patients-années de suivi})$ . Les IC exacts sont calculés sur la base de la distribution de Poisson.

LEMP : leucoencéphalopathie multifocale progressive.

Parmi les autres événements liés à la sécurité, on peut citer les EIG liés à des réactions d'hypersensibilité (n=40, représentant 0,7 % des patients), (réactions anaphylactiques, anaphylactoïdes, choc anaphylactique et l'hypersensibilité). Un peu plus de la moitié des cas (21 sur 40, soit 53 %) sont survenus au cours des trois premières doses. 12 événements hépatiques (représentant 0,2 % des patients) ont été signalés au cours de l'étude. Ces événements hépatiques comprenaient quatre cas de lésions hépatiques induites par des médicaments (dont deux étaient liés au NTZ), deux cas d'hépatite auto-immune et des cas uniques d'insuffisance hépatique aiguë, d'hépatite, d'hépatite fulminante et de lésions hépatiques. Le délai médian avant l'apparition des événements hépatiques était de 7,6 mois, avec une fourchette de 1 à 10 mois, et le NTZ a été arrêté dans tous les cas.

Il y a eu 30 décès (0,5%) au cours de l'étude, 8 cas ont été classé comme étant liés au traitement : quatre cas de LEMP, deux cas de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (dont un était associé à une poussée de la SEP) et un cas de cancer du sein métastatique et un cas de déséquilibre du système nerveux autonome.

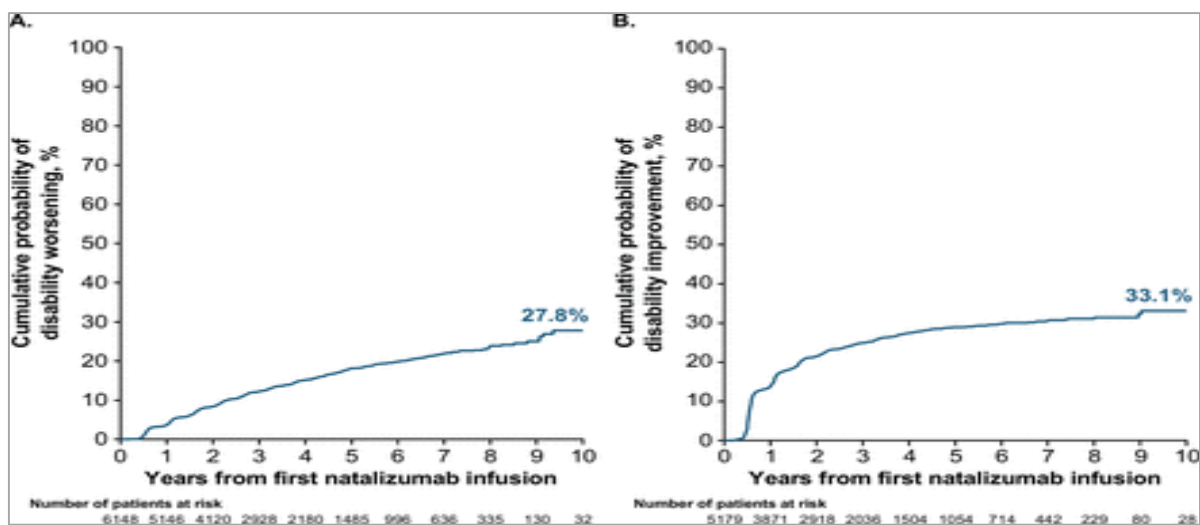
En termes d'efficacité, dans l'étude TOP, le TAP est passé de 1,99 au départ à 0,24 après un an de traitement au NTZ, et il est resté  $\leq 0.20$  de 2 à 10 ans (**Figure n°02**). Des résultats similaires ont été observés pour les autres cohortes : le TAP a diminué de 2,04 à 0,21 dans la cohorte de traitement de  $\geq 8$  ans et de 1,97 à 0,26 dans la cohorte de traitement de  $< 8$  ans. Pour les deux cohortes, les TAP sont restés à  $\leq 0,21$  les années suivantes. Dans les comparaisons de TAP entre les patients qui ont continué le NTZ ou qui ont arrêté le NTZ l'année suivante, les TAP étaient généralement similaires, et le TAP sous NTZ des deux groupes est resté inférieur à 0,15. (**Voir Annexe n°07**).



**Figure n° 02. Taux annualisé de poussées (TAP) pendant chaque année de traitement au natalizumab.**

À 10 ans, la probabilité cumulée d'une aggravation de l'invalidité confirmée à 24 semaines était de 27,8 % (**Figure n°03A**). À 10 ans, la probabilité cumulée d'une amélioration de l'invalidité confirmée à 24 semaines était de 33,1 % (**Figure n°03B**). Sur les 5179 patients ayant obtenu un score EDSS de base  $\geq 2.0$ , 1210 (23,4 %) ont connu une amélioration confirmée de leur handicap. Les diagrammes en boîtes de l'évolution des scores EDSS pour chaque année de traitement au NTZ ont montré que les scores EDSS étaient stables au cours des 10 années de suivi (**Annexe n°03**). Stratifiés par catégorie de score EDSS de départ, les patients de chaque groupe ont présenté des changements moyens de score EDSS de  $< 1,0$  par rapport au départ sur

10 ans. À 8 ans, la distribution des changements dans l'EDSS par rapport à la base dans la cohorte de traitement  $\geq 8$  ans indiquait des changements tout aussi faibles pour la majorité des patients.



**Figure n° 03.** Probabilité cumulative estimée d'une aggravation de l'incapacité confirmée (A) sur 24 semaines et d'une amélioration de l'incapacité (B) sur 10 ans chez les participants ayant un EDSS  $\geq 2,0$  au départ. EDSS, Échelle étendue de l'état d'incapacité.

À la fin de la première phase de l'étude ASCEND, la différence était non significative entre la proportion de patients sous NTZ et présentant une progression (195 (44%) /439) et ceux sous placebo (214 (48%) /448). Aucun effet du traitement n'a été observé sur deux composantes du critère d'évaluation principal qui mesurent la progression du handicap à savoir, l'EDSS et T25FW ; Cependant, le traitement par le NTZ a été associé à une réduction significative du risque relatif de progression de l'invalidité des membres supérieurs, mesuré par le 9HPT (64 [15%] avec le NTZ contre 104 [23%] avec le placebo).

À la 96<sup>ème</sup> semaine (2 ans), le pourcentage moyen de variation du volume cérébrale était de -0.66% pour les patients sous NTZ contre -0.72% chez les patients sous placebo. Des analyses complémentaires ont fait état d'une amélioration du TAP avec le NTZ.

En termes de sécurité, 410 (91 %) patients du groupe placebo et 401 (91 %) du groupe NTZ ont signalé la survenue d'un ou plusieurs événements indésirables. Dans l'ensemble, ces événements indésirables étaient similaires chez les deux groupes. Le NTZ a été généralement bien toléré. Un total de 90 [20%] patients pour le NTZ contre 100 [22%] patients pour le placebo ont présenté des effets indésirables graves.

Au cours de la deuxième phase de l'étude, un total de 245 (86 %) patients du groupe A (patients continuant le traitement au NTZ) et 250 (91 %) du groupe B (patients commençant le

NTZ) ont signalé un ou plusieurs effets indésirables. Aucun cas de LEMP n'est apparu dans les deux groupes durant les deux phases de l'étude. Les principaux effets indésirables et indésirables graves sont résumés dans **les tableaux n°0 3 et 04**.

**Tableau n°03 : événements indésirables liés au traitement survenu dans la population de sécurité de la partie 1 et de la partie 2.**

	Partie 1		Partie 2	
	Placebo (n=449)	Natalizumab 300 mg (n=439)	Lancement du Natalizumab (n=274)	Poursuivre le natalizumab (n=291)
<b>Patients ayant subi un ou plusieurs événements</b>	410 (91%)	401 (91%)	250 (91%)	245 (84%)
<b>Événements survenant chez 10 % ou plus des patients d'un groupe</b>				
<b>Infection des voies urinaires</b>	107 (24%)	102 (23%)	56 (20%)	53 (18%)
<b>Nasopharyngitis</b>	73 (16%)	98 (22%)	39 (14%)	47 (16%)
<b>Automne</b>	86 (19%)	87 (20%)	38 (14%)	44 (15%)
<b>Poussées de la SEP</b>	122 (27%)	73 (17%)	34 (12%)	27 (9%)
<b>Maux de tête</b>	50 (11%)	66 (15%)	17 (6%)	26 (9%)
<b>Fatigue</b>	53 (12%)	59 (13%)	35 (13%)	33 (11%)
<b>Infection des voies respiratoires supérieures</b>	30 (7%)	48 (11%)	11 (4%)	10 (3%)
<b>Le mal de dos</b>	51 (11%)	46 (10%)	41 (15%)	35 (12%)
<b>Arthralgie</b>	40 (9%)	43 (10%)	26 (9%)	20 (7%)
<b>Douleurs aux mains et aux pieds</b>	42 (9%)	42 (10%)	28 (10%)	28 (10%)
<b>Faiblesse musculaire</b>	39 (9%)	28 (6%)	31 (11%)	15 (5%)

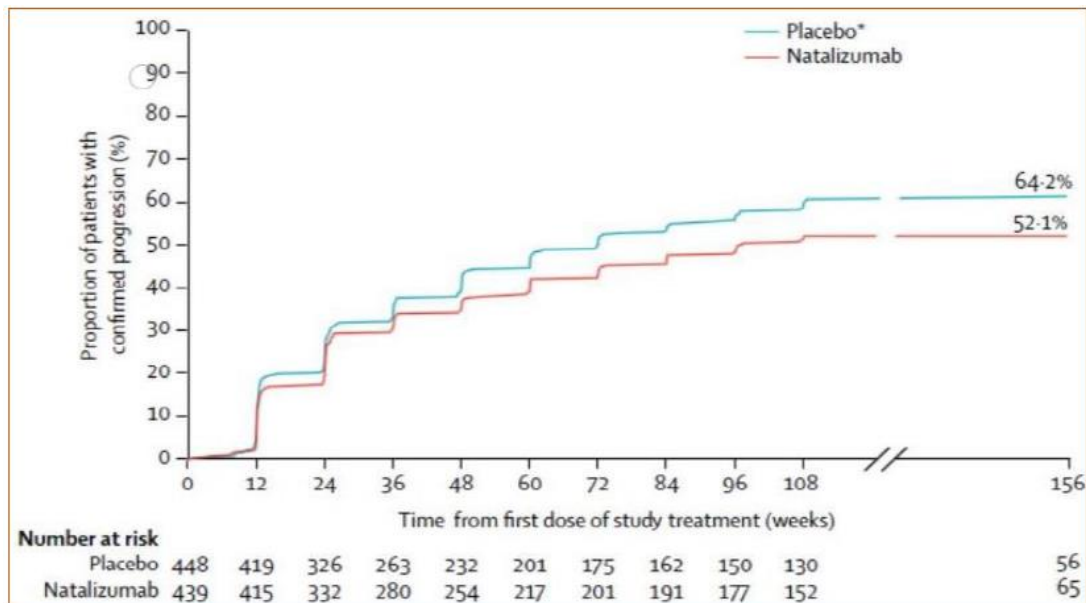
**Tableau n°04 : Événements indésirables graves liés au traitement dans la population de sécurité dans la partie 1 et la partie 2.**

	Partie 1		Partie 2	
	Placebo (n=449)	Natalizumab (n=439)	Initier Natalizumab (n=274)	Poursuite du natalizumab (n=291)
<b>Patients ayant subi un ou plusieurs événements</b>	100 (22%)	90 (20%)	24 (9%)	39 (13%)
<b>Événements survenant chez 1 % ou plus des patients d'un groupe</b>				
<b>Poussées de la SEP</b>	28 (6%)	21 (5%)	5 (2%)	5 (2%)
<b>Infection des voies urinaires</b>	12 (3%)	5 (1%)	1 (<1%)	4 (1%)
<b>Pneumonie</b>	5 (1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0
<b>Sclérose en plaques</b>	5 (1%)	0	0	0
<b>Chutes</b>	3 (<1%)	6 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
<b>Urosepsis</b>	1 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	4 (1%)

Le risque relatif de progression de l'invalidité des membres supérieurs évaluée par le 9HPT était plus faible chez les patients du groupe A que chez ceux du groupe B (55 [19 %] contre 78 [28 %]).

Le traitement au NTZ n'a montré aucune efficacité sur l'amélioration des autres paramètres à savoir l'EDSS et le T25FW.

Durant la deuxième phase de l'étude, le risque de présenter une poussée de SEP était 39.3% moins chez les patients du groupe A que chez ceux du groupe B.

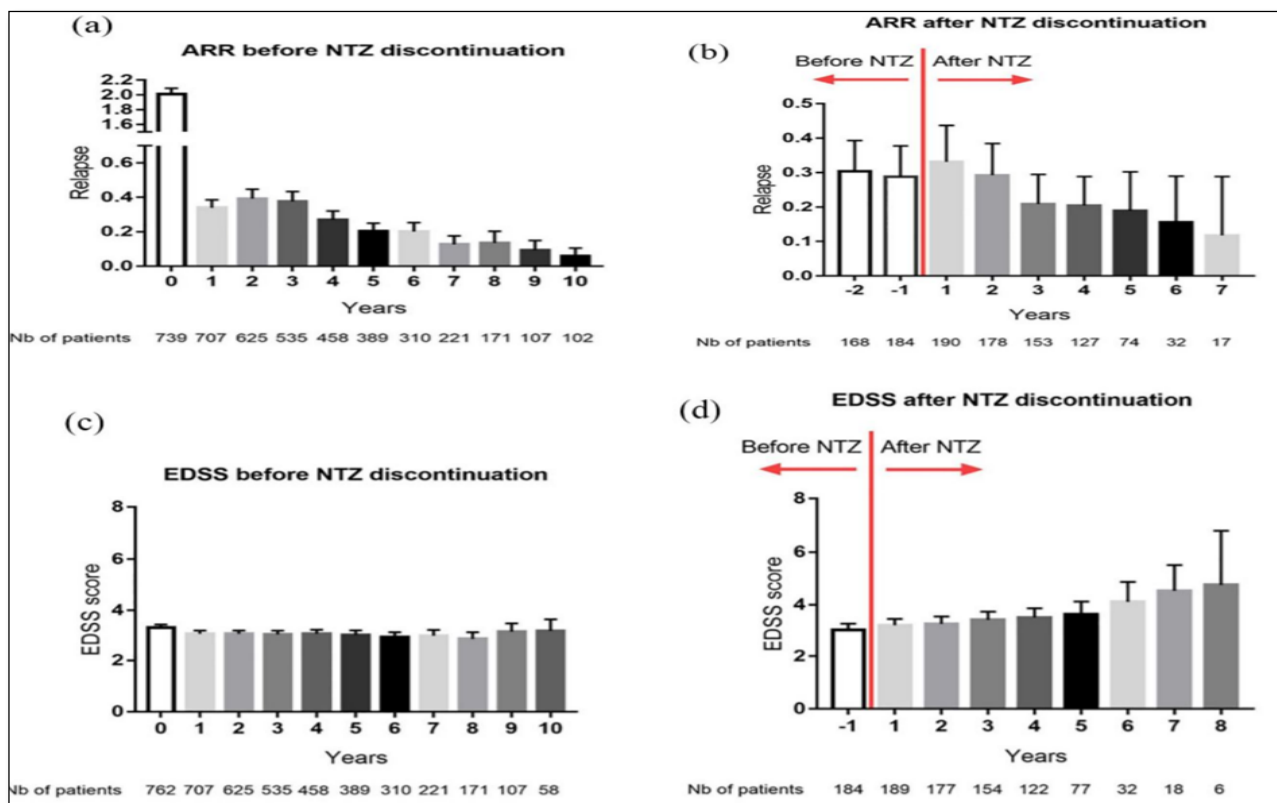


**Figure 04. Délai de confirmation de la progression de l'invalidité sur le critère d'évaluation à composantes multiples dans les parties 1 et 2**

La population en intention de traitement de la partie 1 a fourni des données sur la progression pendant 84 semaines, et la population en intention de traitement de la partie 2 a fourni des données supplémentaires sur la progression aux semaines 96 et 108. \*Inclut les patients sous placebo dans la partie 1 et les patients ayant commencé à prendre du natalizumab dans la partie 2. HR=rappport de risque.

A la fin du suivi de l'étude TYSTEN ; le TAP a diminué de 2,0 au départ à 0,39 à 2 ans, à 0,20 à 5 ans et à 0,05 à 10 ans, soit une réduction de 80,5%, 90% et 97,5%, respectivement. Le TAP a été fortement réduit la première année et a diminué progressivement jusqu'à la fin du suivi (Figure n° 05A). La durée moyenne sans poussées sur le NTZ était de 30 mois et la probabilité cumulée de poussées à 10 ans était de 67,8 %. Le score EDSS a été stable pendant le suivi (Figure n° 05C).

Bien que le nombre de poussées et le score EDSS aient été stables ; la probabilité d'avoir, une poussée à 1 an était de 29,2% et une aggravation du score EDSS de 41,6% si y'a reprise du traitement après arrêt du NTZ pour cause de JVC. (Figures n°05 B et 5D)



**Figure n°05 : les scores TAP (RRA) et EDSS par an avant et après l'arrêt du natalizumab**

(a) RRA=TAP avant l'arrêt du natalizumab. Après l'initiation du natalizumab, le taux de poussées a été significativement réduit par rapport au taux de poussées avant l'initiation du natalizumab ( $p < 0,05^*$ ). (b) RRA=TAP après l'arrêt du NTZ pour cause de JCV. Par rapport au taux de poussées avant l'arrêt du NTZ, le taux de poussées après l'arrêt du NTZ est resté stable ( $p > 0,05^*$ ). (c) Score EDSS moyen par an avant l'arrêt du NTZ. Le score EDSS moyen était stable pendant le suivi des patients traités par le NTZ ( $p > 0,05^*$ ). (d) Score EDSS moyen par an après l'arrêt du NTZ pour cause de JCV. Le score EDSS moyen était stable pendant le suivi après l'arrêt du NTZ ( $p > 0,05^*$ ). RRA=TAP : Taux annualisé de poussées ; EDSS : échelle élargie du statut d'invalidité ; NTZ : natalizumab. Les barres d'erreur indiquent des IC à 95 %.  
\*Test de Kruskal-Wallis.

Un total de 171 patients (22 %) se sont convertis à la SEP-SP à la fin du suivi, 245 patients (32 %) ont eu une aggravation du score EDSS, 369 patients (48 %) ont eu un EDSS de 4 et 167 patients (21 %) EDSS de 6. Le temps moyen entre le début de la SEP et sa conversion en SEP-SP et pour atteindre un score EDSS de 6,0 était respectivement 28 ans et 34 ans.

Les facteurs de risque de la conversion de la SEP-SP étaient l'augmentation du score EDSS et l'aggravation de l'IRM, alors que le NEDA était un facteur de protection à 1 et 2 ans.

L'apparition d'une poussée à 1 an était un facteur de protection. Cependant, après une analyse de sensibilité qui prenait en compte que les patients qui se sont convertis à la SEP-SP après 5

ans de suivi, on remarque que la survenue d'une poussée à 1 an était un facteur de risque de conversion à la SEP-SP.

Les facteurs prédictifs pour l'aggravation de l'EDSS étaient la survenue d'une poussée et l'aggravation de l'IRM. Pour l'EDSS 4.0, seule l'apparition de poussées et le NEDA étaient des facteurs prédictifs. Enfin, pour EDSS 6.0, les facteurs prédictifs étaient l'augmentation du score EDSS, l'aggravation de l'IRM et le NEDA.

A 1 ou 2 ans, le fait d'être avec sous NTZ n'était un facteur de protection que pour l'aggravation de l'EDSS.

## 6. Discussion

Ces dernières années, la question de la poursuite du traitement au NTZ après 24 doses se pose avec acuité. Plusieurs études ont été développées afin d'analyser la meilleure stratégie pour réduire le risque de LEMP et, en même temps, pour minimiser les poussées cliniques et radiologiques corrélées au NTZ, y compris le risque de rebond. On a passé en revue les résultats de ces études afin d'évaluer les deux profils d'efficacité et de sécurité à long terme du NTZ en tant que traitement de fond de la SEP. Dans cette revue on a rapporté de manière systématique les résultats de trois études observationnelles de vie réelle analysant l'efficacité et l'innocuité du NTZ en intention de traiter sur le long terme. Ces études incluent d'importants échantillons de patients et s'étalent sur des périodes dépassant les 24 mois.

Les études résumées ici démontrent l'efficacité du NTZ dans la réduction de l'activité de la maladie en pratique clinique. Dans l'ensemble, les TAP ont diminué de [88% - 90 %] à 5 ans et de [92.5% - 97.5%] à 10 ans, en stabilisant les lésions IRM chez 94.5% à 2ans ainsi que l'activité de la maladie chez 55.45 % des patients à 2ans, par rapport aux niveaux pré- NTZ. Ces résultats sont cohérent avec ceux des études précédemment faites tels que AFFIRM et SENTINEL.

L'étude TOP (TYSABRI® Observational program), qui est la plus grande étude en cours dans le monde réel sur des patients atteints de SEP-RR traités au NTZ, a mis en évidence une diminution de 87.5% du TAP à 2ans qui est resté stable jusqu'à 10 ans plus tard (88% à 5ans, 92.5% à 10ans). Les trois études ont eu des résultats presque similaires avec une diminution du TAP d'environ 80.5% à 2 ans, 90% à 5 ans, 97.5% à 10ans. Le nombre de poussées qui a diminué progressivement peut avoir un lien avec l'effet du NTZ ou bien avec le vieillissement des patients. Concernant le NEDA, 33 à 63% des patients étaient en NEDA après un suivi de

1,3 à 2 ans. Pour le suivi IRM, 65 à 81% des patients n'avaient pas de nouvelles ou d'agrandissement de lésions T2 ni de nouvelles lésions rehaussées par le gadolinium.

La tolérance du NTZ s'est avérée relativement favorable sur le long terme avec une majorité d'effets indésirables de gravité mineure. Sur les 6148 patients de l'étude TOP, seulement 829 patients (13.5%) ont subi un ou plusieurs effets indésirables graves qui consistaient pour la plupart en des infections souvent opportunistes avec une incidence de 4.1% ; la LEMP, la pneumonie, les infections urinaires et l'herpès zoster étaient les infections les plus fréquemment signalées. Il est à noter que le taux de développements des malignités était resté très faible.

Environ 58% des patients de l'étude TYSTEN et 52.2% de l'étude TOP ont arrêté le NTZ après 5 ans en moyenne. Après l'arrêt du NTZ il a été rapporté des phénomènes de rebond c'est-à-dire une augmentation de l'activité clinique (en termes de taux annualisé de poussées et de sévérité des épisodes) ; en effet, dans l'étude TYSTEN une reprise de l'activité de la maladie à 1 an chez 41,5% des patients qui n'étaient pas actifs sous NTZ, avec un risque de 29,2% de poussées à 1 an chez les patients n'ayant pas eu de poussée sous NTZ. La raison principale de l'arrêt du NTZ était en lien avec le risque de LEMP qui est corrélé à la présence ou non de trois facteurs de risque : une sérologie positive pour le virus JC, la prise antérieure d'un traitement immunosuppresseur et une durée de traitement par NTZ supérieure à 24 mois. La reprise de l'activité clinique et/ou radiologique de la maladie à l'arrêt du NTZ est retrouvée dans toutes les études, il paraît donc raisonnable de proposer un traitement de fond en relais du NTZ et d'envisager des fenêtres thérapeutiques. Le switch NTZ -fingolimod paraît être le relais le mieux documenté et représenter le meilleur compromis efficacité/sécurité même si le risque de poussée à l'arrêt du NTZ reste significatif. Idéalement, le fingolimod sera débuté un mois après la dernière perfusion de NTZ.

Dans l'étude TYSTEN, plusieurs facteurs de risque de mauvaise évolution à long terme tel que l'aggravation précoce de l'EDSS ou de l'IRM et dans une moindre mesure, les poussées, ont été mis en évidence. L'aggravation précoce de l'EDSS ou de l'IRM étaient prédictives du temps pour convertir en forme SP ou pour atteindre un score EDSS irréversible de 4,0 ou 6,0. Concernant l'influence de l'apparition de poussées à un an sur le temps pour convertir en forme SP, ce facteur avait, dans le modèle initial, un effet protecteur. Cependant, lorsque l'on prenait seulement les patients passant en forme SP après 5 ans de suivi, l'apparition de poussées à 1 an était plutôt un facteur de risque. Ceci s'explique par le fait que parmi les patients qui n'avaient pas de poussées à 1 an, il y en avait une partie qui commençait déjà à passer en forme SP et donc ne présentait déjà plus de poussées alors que ceux en phase inflammatoire (RR) en avaient.

De plus, l'étude TYSTEN a mis en évidence qu'être en NEDA était un facteur protecteur de conversion en forme SP et d'atteindre un score EDSS 4,0 ou 6,0. Ces résultats sont cohérents avec ceux de l'étude TOP dans laquelle les patients ayant des poussées dans les 2 premières années sous NTZ avaient une probabilité plus importante d'avoir une aggravation du score EDSS (plus de 1 point confirmé à 1 an par rapport à l'EDSS à l'inclusion) par rapport aux patients n'ayant pas eu de poussées durant les 2 premières années sous NTZ. Ces résultats laissent donc à penser que le processus inflammatoire mène bel et bien à la phase neurodégénérative. Ainsi, chez les patients ayant une aggravation de l'EDSS ou de l'IRM à 1 ou 2 ans, l'introduction précoce d'un traitement agissant sur la phase RR et SP comme le rituximab pourraient se discuter afin d'agir sur les mécanismes liés à la progression et peut-être prévenir la conversion en forme SP.

Quant à l'étude ASCEND ; elle a recruté des patients atteints de sclérose en plaques secondaire progressive (SEP-SP), qui constituent une population dont les besoins ne sont pas satisfaits et pour laquelle il n'existe pas de traitement efficace permettant de retarder ou de prévenir la progression de l'invalidité. Le NTZ n'a malheureusement pas réduit de manière significative la progression du handicap de manière générale en raison peut être de la population de patients étudiée ; en effet, dans l'étude ASCEND, le niveau de handicap était relativement élevé avec une perturbation préexistante déjà. Cependant, la progression du handicap des membres supérieurs évaluée par le 9HPT, a été relativement réduite dans les deux parties de l'étude ce qui suggère une différence dans les mécanismes pathologiques sous-jacents de la sclérose en plaques récurrente-rémittente et de la sclérose en plaques secondaire progressive en ce qui concerne leur réponse à l'antagonisme des intégrines  $\alpha 4$ .

Le résultat négatif de l'étude ASCEND peut aussi s'expliquer par la clôture anticipée, qui aurait pu empêcher la détection de résultats nécessitant une période plus longue pour démontrer un effet de traitement.

Notre revue n'est cependant pas sans limite. La principale limite est le fait qu'on s'est limité à trois bases de données seulement pour le recueil des données avec une restriction de la langue. Concernant les essais cliniques, l'absence de groupe contrôle dans les études rend difficile l'évaluation de l'efficacité du NTZ sur le long terme par simple comparaison avec les études sans traitement ou sous un traitement ultérieur. Les études sélectionnées s'agissent pour la plupart d'extensions d'essais cliniques, elles ne peuvent donc évaluer l'effet d'un traitement que sur le long terme vu que des patients qui étaient sous placebo ont rejoint le groupe traité après la fin de la première phase, l'évaluation se faisait donc, au même temps chez un groupe

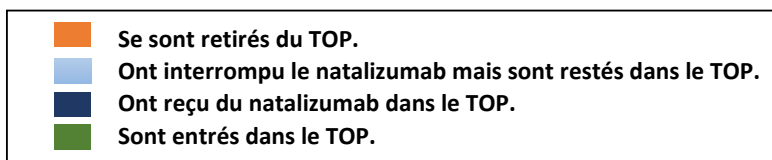
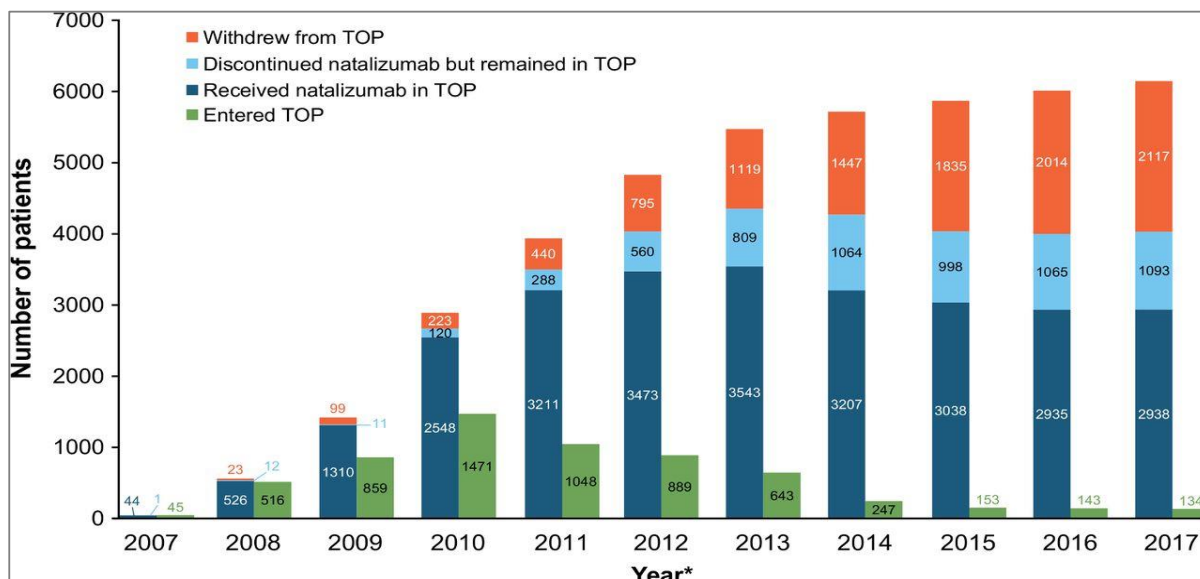
traité tôt et un groupe traité avec après un délai. Toutes les données de la présente analyse proviennent d'essais cliniques financés par Biogen Idec, cela peut être considéré comme un risque potentiel de biais. Enfin, il aurait été intéressant d'encore mieux comprendre les facteurs favorisant la LEMP afin de diminuer le risque de survenue de cette dernière dont le pronostic peut être défavorable, et de comparer les patients sous NTZ avec ceux relayés par un autre traitement. En effet, bien que le NTZ semble plus efficace concernant la réduction du TAP, il n'est pas clair s'il est plus efficace concernant le risque de conversion en forme SP ou le risque d'atteindre un score EDSS élevé.

## **7. Conclusion**

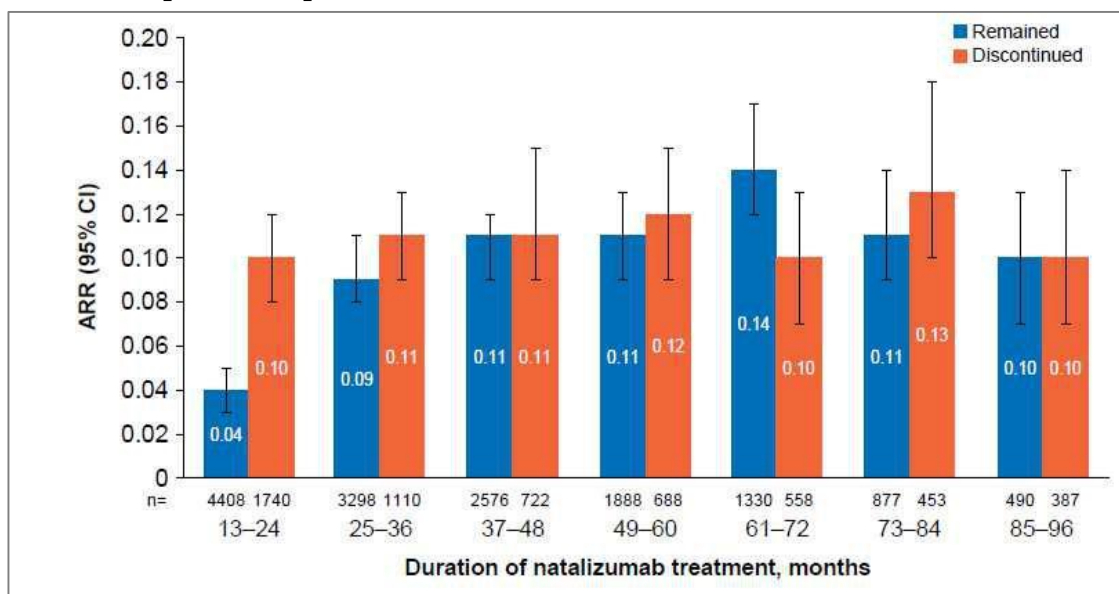
Le NTZ est un traitement efficace de la SEP-RR permettant de diminuer la fréquence des poussées et l'apparition de nouvelles lésions à l'IRM mais son effet sur le long terme est peu connu. Dans Notre revue, on a montré que le NTZ reste efficace sur les poussées, et cela sur le long terme, en diminuant le taux de poussées de plus de 80% et qu'il pourrait prévenir la SEP-SP et la survenue d'un handicap important en les retardant d'environ 10 ans. Enfin, le NTZ au long cours a été bien toléré. Cependant, la problématique de la gestion du NTZ au-delà de la 24<sup>ème</sup> cure est directement liée au risque de LEMP qui représente la première cause d'arrêt de ce traitement.

## 8. Annexes

### Annexe n°0 1. Comptabilité annuelle des patients dans TOP

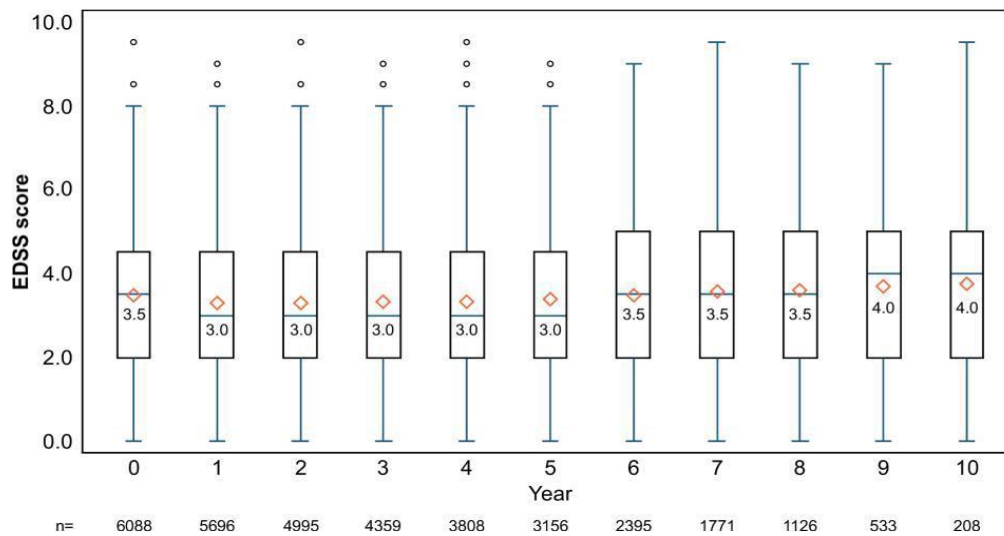


### Annexe n°0 2. Taux de poussées dans l'année précédant la période de traitement indiquée pour les patients qui ont continué à prendre du natalizumab après la période ou qui ont arrêté le natalizumab pendant la période.



RRA=TAP : Taux annualisé de poussées ; IC : intervalle de confiance.

**Annexe n°03 : Les scores de l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) de l'inscription à la dixième année dans la population générale.**



Les bords inférieur et supérieur de l'encadré représentent l'écart interquartile (IQR). La ligne à l'intérieur de la boîte représente la valeur médiane, qui est également indiquée par le nombre. Le losange à l'intérieur de la boîte indique la valeur moyenne. Les moustaches de la boîte sont tirées de la boîte jusqu'au point le plus extrême qui est  $\leq 1.5 \times$  IQR. Les cercles au-dessus des moustaches indiquent les valeurs aberrantes.

**Annexe n°04. Données démographiques de base et caractéristiques cliniques de l'étude TOP.**

Caractéristique	Population totale (n=6148)	Cohorte de traitement ≥8 ans (n=491)	Cohorte de traitement <8 ans (n=1056)
Âge au départ, moyenne (ET), années	37.1 (9.8)	35.9 (9.2)	38.7 (9.8)
Femmes, n (%)	4430 (72.1)	366 (74.5)	755 (71.5)
<b>Poussées au cours de l'année précédant l'initiation au natalizumab</b>			
Moyenne (SD)	2.0 (1.0)	2.0 (1.1)	2.0 (1.1)
n (%)			
≤1	2094 (34.1)	164 (33.4)	395 (37.4)
>1	4054 (65.9)	327 (66.6)	661 (62.6)
<b>Score EDSS de base</b>			
Moyenne (SD)	3.5 (1.6)	3.3 (1.5)	3.8 (1.8)
≤3.0, n (%)	2843 (46.2)	240 (48.9)	423 (40.1)
>3.0, n (%)	3245 (52.8)	250 (50.9)	625 (59.2)
Inconnu, n (%)	60 (1.0)	1 (0.2)	8 (0.8)
<b>Durée de la maladie au départ, médiane (fourchette), en années</b>			
	7,8 (0 à 48)	7,6 (0 à 39)	8,8 (0 à 48)
<b>Durée du traitement avant l'instauration du natalizumab, en années</b>			
Mean (SD)	4.0 (3.9)	3.8 (3.5)	3.8 (3.5)
Median (gamme)	2,9 (0 à 22)	2,7 (0 à 16)	2,8 (0 à 17)
<b>DMT antérieurs, n (%)</b>			
0	952 (15.5)	65 (13.2)	152 (14.4)
1	2897 (47.1)	241 (49.1)	514 (48.7)
≥2	2299 (37.4)	185 (37.7)	390 (36.9)
<b>Utilisation antérieure de DMT n (%) *</b>			
Interferon formulations bêta-1a	4494 (73.1)	378 (77.0)	811 (76.8)
Glatiramer acétate	2034 (33.1)	154 (31.4)	322 (30.5)
Fingolimod	233 (3.8)	1 (0.2)	3 (0.3)
Dimethyl fumarate	44 (0.7)	0 (0)	2 (0.2)
Teriflunomide	25 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.1)
Alemtuzumab	2 (<0.1)	1 (0.2)	0 (0)
<b>Doses de natalizumab avant l'inscription, moyenne (SD)</b>			
	1.1 (1.1)	1.2 (1.2)	1.2 (1.2)
<b>Patients positifs aux anticorps anti-VCJ, n (%)</b>			
	2102 (34.2)†	170 (34.6)†	293 (27.7)†
<b>Patients dont les anticorps anti-VCJ étaient négatifs, n (%)</b>			
	2230 (36.3)†	294 (59.9)†	146 (13.8)†

• \* Les patients peuvent avoir utilisé >1 DMT.

• † Anti Le statut des anticorps anti-VCJ au moment de l'inscription a été testé chez 4339 patients dans la population globale, 469 patients dans la cohorte de traitement de ≥8 ans et 440 patients dans la cohorte de traitement de <8 ans.

• DMT, traitement de fond ; EDSS, échelle élargie du statut d'invalidité ; JCV, virus JC ; SEP, sclérose en plaques.

**Annexe n°05. Caractéristiques cliniques de base de la population en intention de traitement dans l'étude ASCEND.**

	Première partie		Deuxième partie	
	Placebo (n=448)	Natalizumab 300 mg (n=439)	Lancement du natalizumab (n=274)	Poursuivre le natalizumab (n=291)
Âge, années	47.2 (7.8)	47.3 (7.4)	47.5 (7.5)	47.2 (7.3)
Femmes	280 (63%)	270 (62%)	177 (65%)	180 (62%)
Des années depuis les premiers symptômes de la sclérose en plaques	16.2 (7.8)	16.8 (7.6)	16.5 (7.9)	16.6 (7.4)
Années depuis le diagnostic secondaire de la sclérose en plaques progressive	4.9 (3.7)	4.7 (3.0)	4.6 (3.3)	4.8 (2.9)
Nombre d'années écoulées depuis la dernière poussée avant les études	4.8 (4.4) *	4.7 (4.1) *	4.8 (4.4)	4.8 (4.3)
Score moyen EDSS	6.0 (5.0-6.5)	6.0 (5.0-6.5)	6.0 (5.0-6.5)	6.0 (5.0-6.5)
• Patients avec un score EDSS de 3.0–5.5	166 (37%)	165 (38%)	108 (39%)	111 (38%)
• Patients avec un score EDSS de 6.0–6.5	282 (63%)	274 (62%)	166 (61%)	180 (62%)
Moyenne T25FW, s	11.2 (7.9-16.8)	11.2 (7.9-17.5)	11.1 (7.6-17.0)	11.0 (7.8-16.7)
Médiane 9HPT, s				
Main dominante	28.8 (23.8-36.6)	28.2 (23.5-36.4)	28.6 (23.2-36.7)	27.8 (23.6-36.4)
Main non dominante	29.6 (24.7-40.2)	29.6 (25.0-38.5)	29.5 (24.1-40.8)	29.5 (24.8-39.0)
Patients avec des lésions Gd+	96 (22%) †	114 (26%) †	54 (20%)	77 (26%)
Volume des lésions T2, cm <sup>3</sup>	16.2 (16.4) ‡	17.4 (17.6) ‡	16.3 (16.4)	17.7 (18.5)
Volume cérébral total normalisé, en cm <sup>3</sup>	1425.8 (83.1) §	1420.9 (82.8) §	1431.2 (82.0)	1425.3 (80.3)

Les données sont n (%), la moyenne (SD) ou la médiane (IQR). EDSS=Echelle élargie de l'état d'handicapé. Gd+ = amélioration du gadolinium. T25FW=Marche limitée à 25 pieds. 9HPT=Test de la cheville à 9 trous. \*n=430 pour le placebo ; n=431 pour le natalizumab. †n=446 pour le placebo ; n=438 pour le natalizumab. ‡n=447 pour le placebo ; n=437 pour le natalizumab. §n=444 pour le placebo ; n=436 pour le natalizumab.

**Annexe n°06. Caractéristiques des patients de référence à l'inclusion de la cohorte TYSTEN.**

Caractéristiques des patients	Valeur
Nombre de patients	770
Nombre de femmes, n (%)	555 (72.1)
Âge au moment de l'apparition de la sclérose en plaques, moyenne ± SD	29.1 ± 9.1
Âge au début NTZ, moyenne ± SD	37.1 ± 10.3
Durée de la maladie en années, moyenne ± SD	8.2 ± 6.8
Nombre de poussées 1 an avant NTZ, moyenne ± SD	2.0 ± 1.1
Score EDSS, médiane (fourchette)	3 (2–4.5)
Nombre de patients avec 9 Lésions T2, n (%)	679 (91.9)
Nombre de patients présentant des lésions T1- Gd, n (%)	367 (49.7)
Type de dernier traitement, n (%)	
IFN/GA	638 (83.6)
IS	35 (4.6)
Pas de traitement préalable	90 (11.8)

**Annexe n°07. Incidences des effets indésirables graves dans l'étude TOP.**

Événements, n (%)	n=6148
<b>Patients avec ≥1 SAE</b>	<b>829 (13.5)</b>
<b>EIM par SOC et par terme préféré de MedDRA signalés chez &gt;5 patients*</b>	
<b>Infections et infestations</b>	<b>254 (4.1)</b>
LEMP, confirmée	53 (0.9)
Pneumonie	23 (0.4)
Infection des voies urinaires	20 (0.3)
Herpès zoster	17 (0.3)
<b>Infection urinaire à Escherichia</b>	<b>12 (0.2)</b>
Pyélonéphrite	10 (0.2)
Appendicite	8 (0.1)
Diverticulite	6 (0.1)
Gastro-entérite	6 (0.1)
Sepsis	6 (0.1)
<b>Nerveux system†</b>	<b>142 (2.3)</b>
Epilepsie	18 (0.3)
MS	15 (0.2)
Syncope	8 (0.1)
Maux de tête	7 (0.1)
Sciatica	6 (0.1)
Le phénomène Uhthoff	6 (0.1)
<b>Troubles du système immunitaire</b>	<b>92 (1.5)</b>
Reconstitution immunitaire inflammatoire syndrome‡	54 (0.9)
Hypersensibilité	26 (0.4)
<b>Les tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées (y compris les kystes et les polypes)</b>	<b>88 (1.4)</b>
Le cancer du sein	12 (0.2)
Léiomyome utérin	9 (0.1)
<b>Blessures, empoisonnements et complications procédurales</b>	<b>75 (1.2)</b>
Automne	19 (0.3)
<b>Les troubles psychiatriques</b>	<b>69 (1.1)</b>
Dépression	18 (0.3)
Tentative de suicide	11 (0.2)
Suicide complet	7 (0.1)
<b>Grossesse, puerpéralité et conditions périnatales</b>	<b>55 (0.9)</b>
Avortement spontané	37 (0.6)
<b>Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>	<b>48 (0.8)</b>
Protrusion du disque intervertébral	12 (0.2)
Le mal de dos	8 (0.1)
<b>Procédures chirurgicales et médicales</b>	<b>37 (0.6)</b>
Césarienne	8 (0.1)
<b>Troubles généraux et conditions du site d'administration</b>	<b>32 (0.5)</b>
Fièvre	6 (0.1)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	<b>26 (0.4)</b>
Embolie pulmonaire	10 (0.2)
<b>Troubles hépatobiliaires</b>	<b>24 (0.4)</b>
Cholélithiase	7 (0.1)
<b>Troubles vasculaires</b>	<b>19 (0.3)</b>
Thrombose veineuse profonde	6 (0.1)

\*Chaque patient n'a été compté qu'une seule fois dans chaque terme préféré.

†MS La poussée a également été signalée comme un EIG chez 20 patients (0,3 %).

‡ Un cas de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire n'était pas associé à la LEMP.

MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities ; MS, sclérose en plaques ; PML, leucoencéphalopathie multifocale progressive ; SAE, événement indésirable grave ; SOC, classe d'organes du système ; TOP, Tysabri Observational Programme.

**8. Annexes**

1. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 9 sept 2014; 83(11):1022-4.
2. Tullman, M.J. Aperçu de l'épidémiologie, du diagnostic et de l'évolution de la maladie associées à la sclérose en plaques. *Am. J. Manag. Care* 2013, 19, S15-S20. [PubMed]
3. Brochet B, Lebrun et al. Chapitre 1 - Signes et symptômes de la sclérose en plaques. In: Brochet B, Lebrun-Fréney C et al, éditeurs. *La Sclérose en Plaques - Clinique et Thérapeutique* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2017 [cité 1 mars 2020]. p. 3-78. Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294750205000016>
4. Antel J, Bar-Or A (2006) Rôles des immunoglobulines et des cellules B dans la sclérose en plaques : de la pathogenèse au traitement. *J Neuroimmunol* 180 : 3-8.
5. Tourbah A. Utilisation du natalizumab dans la sclérose en plaques : la deuxième révolution thérapeutique. *La Presse Médicale*. janv 2008; 37(1):81-4.
6. Butzkueven H, Kappos L 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.
7. Bigaut K, Fabacher T et al. Long-term effect of natalizumab in patients with RRMS: TYSTEN cohort. *Mult Scler*. 9 juill 2020;1352458520936239.
8. Kapoor R, Ho P-R 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*. 2018; 17(5):405-15.

## **Article 02 : Efficacité et sécurité du rituximab dans le traitement de la sclérose en plaques : Revue systématique**

### **1. Résumé**

**Contexte :** Le rituximab (RTX) est un anticorps monoclonal anti-CD20 entraînant une déplétion des lymphocytes B, il est de plus en plus utilisé comme option de traitement non autorisé pour la sclérose en plaques (SEP) ; cependant, son efficacité et sa sécurité, avec ou sans comparaison à d'autres thérapies médicamenteuses ; sont inconnues.

**Objectifs :** Cette revue systématique de la littérature visait à évaluer les données disponibles concernant l'efficacité et la sécurité du RTX chez les patients atteints de SEP.

**Méthodes :** Les bases de données PubMed, Embase, Cochrane Library et *ClinicalTrials.gov* ont été consultées de 2015 à 2020, et les études ont été sélectionnées sur la base des critères d'inclusion et d'exclusion définis. La revue a été réalisée conformément aux lignes directrices PRISMA. Les principaux résultats, mesurés pendant la phase de traitement et à la fin du suivi, par rapport à la situation de départ afin d'évaluer l'efficacité du RTX, comprenaient ; le changement du taux annualisé de poussées (TAP), la variation de l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) et l'activité IRM du cerveau, et ceux pour évaluer la sécurité comprenaient, la proportion de patients ayant subi des événements liés à la perfusion (ELP) après le traitement et la proportion de patients ayant subi des effets indésirables (EI) ou effets indésirables graves (EIG) souffrant d'infections après le traitement.

**Résultats :** Au total, 4 études ont été incluses dans cette revue, ces études ont porté sur un ensemble de 1346 patients souffrant de SEP (RR-SP-PP). Les données recueillies auprès de ces patients étaient généralement favorables au RTX ; il a induit une diminution significative du taux de poussées chez les patients atteints de SEP-RR et SEP-SP. Entre le début de l'étude et le dernier suivi, le pourcentage de patients exempts de toute nouvelle lésion révélées à l'IRM a augmenté considérablement allant jusqu'à 96 % dans le groupe SEP-RR. Le score EDSS moyen durant le suivi est resté inchangé chez les patients atteints de SEP-RR, et augmenté de 0.5 et 1.0 chez les patients atteints respectivement de SEP-SP et de SEP-PP. Toutes les études ont fait état de la survenue d'effets indésirables fréquents classés comme, légers ou modérés, généralement liés à la perfusion.

**Conclusion :** Les preuves disponibles de l'utilisation du RTX en dehors de l'étiquette pour le traitement des patients atteints de SEP suggèrent une efficacité et une tolérance généralement

favorables ; néanmoins, des évaluations supplémentaires sur la sécurité du RTX sont nécessaires.

**Mots clés :** sclérose en plaques ; RTX ; RTX et efficacité ; RTX et sécurité ; anti-CD20.

## 2. Contexte

La SEP est une maladie démyélinisante du système nerveux central et elle est l'une des principales causes du handicap d'origine non traumatique chez l'adulte jeunes. Il s'agit d'une maladie chronique à médiation immunitaire dans laquelle des cellules T activées ont été impliquées, causant des zones de dommages à la myéline ; ces zones ou plaques démyélinisées s'accumulent au fil du temps et contribuent à la progression du handicap. [1]

Sur le plan clinique, il existe différents phénotypes de SEP. La plus courante est la forme récurrente-rémittente (RR), caractérisée exclusivement par des poussées avec des périodes de rémission avec ou sans séquelles. Après des années d'évolution, la plupart des formes RR évoluent vers une forme secondairement progressive (SP) ; la progression du handicap est plus ou moins rapide, associée ou non à des poussées surajoutées. Parmi les formes moins courantes on cite la forme progressive primaire (PP) qui se caractérise d'emblée par une évolution chronique irréversible et indépendante des poussées. [2]

La SEP a longtemps été considérée comme une maladie essentiellement médiée par les lymphocytes T par le biais des données scientifiques obtenues aussi bien chez l'homme que dans le modèle animal de la maladie. En effet des cellules LT réactives contre des épitopes de la myéline sont présentes dans le sang des patients et au sein des lésions de SEP avec une répartition oligoclonale évoquant une sélection antigène-dépendante. [3,4]

Cependant des preuves plus récentes ont montré que les cellules B et l'immunité humorale jouent également un rôle clé dans la pathogenèse de la SEP. En effet les lymphocytes B sont eux aussi présents dans les lésions et le LCR des patients atteints de SEP. Les lymphocytes B sont des présentateurs d'auto-antigènes capables d'activer les lymphocytes T auto réactives par le biais des différentes cytokines (Lymphotoxines, TNF $\alpha$ , l'IL10), ils sont également responsables de la production d'auto-anticorps. [5]

Ainsi, ces dernières années des thérapies ciblant les cellules B viennent s'ajouter à l'arsenal thérapeutique et ont été étudiées comme des traitements prometteurs de la SEP. [5,6]

Le RTX (MABTHERA®) est le premier anticorps monoclonal à être approuvé pour un usage médical dans les maladies humaines. Il est dirigé contre la molécule CD20, une glycoprotéine exprimée par les LB (à l'exclusion des progéniteurs Pro B et des plasmocytes). La liaison de ces anticorps aux LB entraîne leur élimination (par activation du complément et par cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps). C'est donc probablement la disparition des fonctions cellulaires des LB (présentation antigénique, sécrétion cytokinique) qui explique principalement l'efficacité de cet anticorps anti-CD20. [7, 8]

A l'origine il a été développé pour le traitement de certains lymphomes, exprimant la molécule de surface CD20, c'est-à-dire la plupart des lymphomes B et la leucémie lymphoïde chronique (LNH, la polyarthrite rhumatoïde...). Bien qu'il ne soit pas approuvé pour la SEP, il est assez souvent utilisé en dehors des indications de l'étiquette. [8]

Ces dernières années, un certain nombre d'études d'observation ont été menées pour vérifier l'efficacité et la sécurité du RTX en tant que traitement de la SEP, avec ou sans comparaison à d'autres thérapies médicamenteuses. Le but de notre travail consistait à passer en revue la littérature de façon systématique et de fournir des preuves pour la pratique clinique.

### **3. Objectifs**

L'objectif de cette revue systématique est d'évaluer l'efficacité et la sécurité du RTX pour le traitement des patients atteints de SEP. Nous avons émis l'hypothèse que le RTX est efficace pour réduire la progression de l'invalidité chez les patients atteints de n'importe quel type de SEP, tout en maintenant un bon profil de sécurité.

L'hypothèse secondaire est que le RTX est efficace pour réduire le taux de poussées dans les formes récurrentes de la SEP et réduire l'activité de l'IRM du cerveau.

### **4. Méthodes**

Cette revue a été réalisée conformément aux lignes directrices PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*).

#### **4.1. Critères d'éligibilité**

Des critères d'inclusion et d'exclusion ont été définis et seules les études y répondant ont été sélectionnées.

Toutes les études observationnelles rétrospectives, mono ou multicentriques contrôlé ou non, évaluant le RTX, en monothérapie, par rapport à un placebo ou à tout autre traitements

approuvés pour les personnes atteintes de SEP et rapportant au moins un de ces résultats : taux annualisé de poussées, apparition ou non de nouvelles lésions à l'IRM, la progression du handicap et manifestation ou non d'effets indésirables ou secondaire au traitement par le RTX ; ont été incluses. La langue a été restreinte en ce qui concerne l'anglais et le français.

Les études incluses doivent impliquer des participants adultes jeunes quel que soit leur sexe et leur race et chez qui un diagnostic définitif de la SEP selon les critères de McDonald a été posé et dont les résultats initiaux de l'échelle EDSS est  $\leq 6.0$ . Les études impliquant des petites séries de patients comportant moins de 50 patients ont été exclues.

#### **4.2. Sources et Stratégie de recherche**

Les bases de données suivantes ont été consultées pour identifier les articles pertinents de la période allant de 2015 au 9 juillet 2020 avec une restriction aux deux langues, française et anglaise :

1. Registre central des essais contrôlés de Cochrane (CENTRAL)
2. MEDLINE (Pub Med);
3. EMBASE (Embase.com);
4. Science direct;
5. Springer;
6. Research-Gate;
7. Clinicaltrials.gov ;
8. Portail du registre international des essais cliniques de l'OMS.

Une stratégie de recherche complète a été conçue pour récupérer les études cliniques pertinentes publiées.

Les termes de recherche comprenaient "sclérose en plaques" ; traitement de la SEP ; "multiple sclerosis" ; " RTX " ; « MS treatment » ; « anticorps monoclonal anti CD20 » ; "efficacy and safety of RTX in MS " RTX in multiple sclerosis ».

#### **4.3. Sélection des études et extraction des données**

Les études trouvées lors de la recherche documentaire ont été sélectionnées pour être incluses dans l'examen sur la base de critères de sélection prédéfinis. **Le tableau n°01** présente un résumé des critères relatifs à la population, à l'intervention, au comparateur, aux résultats et la conception de l'étude (PICOS).

**Tableau n°01. Critères de sélection des études de la revue (PICOS).**

Critères d'inclusions	
Patients population (P)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age : adultes &gt;18ans</li> <li>• Le sexe : H/F</li> <li>• Race : Toutes</li> <li>• Diagnostic de SEP</li> <li>• EDSS de base &lt;6.0</li> </ul>
Interventions (I)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rituximab</li> </ul>
Comparateurs (C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucune restriction</li> </ul>
Résultats (outcomes) (O)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taux annualisé de poussées</li> <li>• Patients en rechute</li> <li>• Résultats de l'IRM</li> <li>• Score de l'EDSS</li> <li>• Aucune preuve d'activité de la maladie NEDA</li> <li>• Événements indésirables EI et événement indésirables graves EIG</li> </ul>
Type d'étude (Study design) (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Études rétrospectives observationnelles mono ou multicentriques</li> </ul>

Un processus en deux étapes a été utilisé pour la sélection des études. Lors de la première étape, les résumés d'articles ont été évalués en fonction de leur conformité aux critères de sélection et classés comme « inclus », « incertains » ou « rejetés ».

Lors de la deuxième étape, les textes intégraux des articles dans les catégories « inclus » et « incertains » étaient examinés jusqu'à ce que tous les articles soient finalement classés dans les catégories « inclus » ou « exclus ». Les raisons des rejets et des exclusions ont été enregistrées (par exemple : articles de synthèse, patients pédiatriques uniquement).

Les données pertinentes des toutes les études incluses ont été extraites. Pour chaque étude les caractéristiques suivantes ont été déterminées : conception de l'étude, données relatives aux patients, type d'intervention, les résultats primaires et secondaires.

Toutes les données ont été synthétisées de manière narrative et sous forme de tableaux.

#### 4.4. Résultats

Les paramètres suivants, mesurés pendant la phase de traitement et à la fin du suivi, par rapport à la situation de départ ont été définis afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité du RTX :

**A. Efficacité :** trois paramètres sont pris en compte ;

- ✚ Le nombre annualisé de poussées à un an (ou plus tard), défini comme le nombre moyen de poussées confirmées par patient, ajusté pour la durée du suivi afin de l'annualiser. Une poussée se définit par l'apparition, la réapparition ou l'aggravation d'un événement clinique (symptôme neurologique ou douleurs) généralement rencontré lors d'une SEP

qui persiste pendant plus de 24 heures. Deux poussées sont distinctes si elles sont séparées d'au moins un mois.

- ✚ La somme du nombre de lésions pondérées par le gadolinium T1 à un an (ou plus tard). Les lésions qui ont persisté pendant plus de quatre semaines ont été comptées plus d'une fois.
- ✚ Les données sur l'invalidité mesurées par les résultats obtenus sur l'échelle EDSS a un an ou plus. Les patients atteints de SEP développent des handicaps visuels, cognitifs, physiques et psychologiques à des degrés divers ; L'EDSS a été créé pour les quantifier sur la base des scores de huit systèmes fonctionnels (Kurtzke 2008).

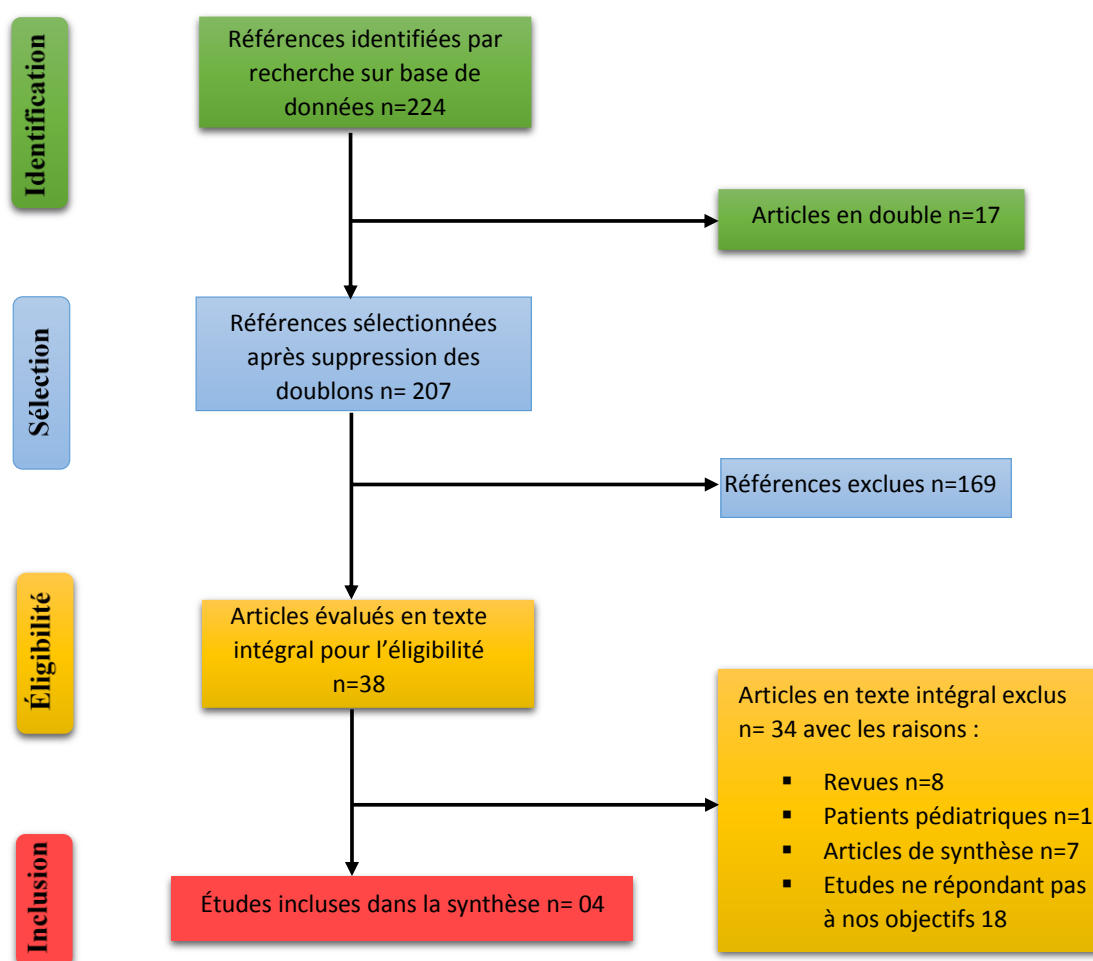
### **B. Sécurité :**

Elle est appréciée par la proportion de patients ayant subi des événements indésirables liés à la perfusion ou présentant des effets indésirables (EI) ou effets indésirables graves (EIG) et le nombre de patients qui se sont retirés ou abandonné l'étude en raison de la manifestation de ces effets.

## 5. Résultats

### 5.1. Sélection des études

La recherche initiale a permis d'identifier 224 articles provenant des bases de données (MEDLINE (PubMed), EMBASE, Science Direct, Clinical Trials, the Cochrane Library, Search-gate, Springer). Après la suppression des doublons et l'examen des articles restants ; quatre études ont été identifiées. Le nombre d'articles inclus et exclus ainsi que les raisons de leur exclusion sont indiqués dans la **figure n°01**.



**Figure 01.** L'organigramme PRISMA, illustrant le flux d'informations à travers les différentes phases de la revue.

## 5.2. Caractéristiques des études incluses

Les études qui ont contribué à cette revue sont des études observationnelles rétrospectives, incluant un grand nombre de patients d'origine sociale et ethnique variées, ces études se sont déroulées entre 2015 et avril 2020.

L'étude 1 (Yamout et al. 2018) [9], inclue des patients adultes atteints de SEP traités avec du RTX dans un seul centre de SEP au Liban entre mars 2008 et avril 2017.

L'étude 2 (Zecca et al. 2019) [10], est une étude multicentrique portant sur des patients atteints de SEP, traités au RTX dans 22 centres italiens et un centre suisse de SEP de 2009 à 2019.

L'étude 3 (Salzer et al. 2016) [11], est une étude multicentrique non contrôlée portant sur des patients atteints de SEP et traités au RTX réalisée dans des centres spécialisés dans la SEP dans trois hôpitaux universitaires suédois entre 2013 et 2015.

L'étude 4 (Mathew et al. 2020) [12], est une étude rétrospective (patients avant 2017), et prospective (patients après 2017 à 2019), elle inclut des patients atteints de SEP et traités avec du RTX dans trois centres de SEP au Bangalore, en Inde, entre décembre 2015 et décembre 2019.

### 5.2.1. Patients

Au cours de l'étude 1, un total de 89 patients a été inclus répartis en : 59 cas de SEP-RR, et sur les 30 cas de SEP progressive ; 20 cas de SEP-SP et 10 cas de SEP-PP.

Les sujets étaient des femmes dans une proportion de 65,2 % (n=58), avec un âge moyen de 40,5 ans et une durée moyenne de la maladie de 7,9 ans, et un score EDSS de base de 2.25.

L'étude 2 a inclus 365 patients : 188 étaient atteints de SEP-RR et 165 de SEP progressive (124 cas de SEP-SP et 43 cas de SEP-PP).

Les femmes représentent un taux de 67.9% (n=241) avec un âge moyen au début de la maladie qui est de 29,9 ans et une durée moyenne de la maladie de 12,9 ans et un score EDSS de base de 4,5.

Dans l'étude 3, un total de 822 patients atteints de SEP traités au RTX ont été identifiés : 557 cas de SEP-PR, 198 cas de SEP-SP et 67 cas de SEP-PP.

Les patients étaient des femmes dans une proportion de 66.3% (n=545) avec un âge moyen au début du traitement de 42.6 ans et une durée moyenne de la maladie de 11.3 ans. L'EDSS de base chez ces patients était de 3.

Dans l'étude 4, sur les 80 patients qui ont reçu du RTX ; 58(72%) ont eu une SEP-PR, 15(19%) présentaient une SEP-SP et 7(9%) souffraient d'une SEP-PP. 54 était des femmes, soit 67.5% avec un âge moyen au début du traitement de 36.1 ans. Le score EDSS de base était <3. (Voir tableau n°02)

**Tableau n°02. Résumé des caractéristiques de bases des études incluses dans la revue**

Étude	Yamout et al. 2018	Zecca et al. 2019	Salzer et al. 2016	Mathew et al. 2020
Type de l'étude / population	Observationnelle rétrospective/SE P	Observationnelle rétrospective multicentrique/SE P	Observationnelle rétrospective non-contrôlée multicentrique/S EP	Observationnelle rétrospective multicentrique/SEP
Nombre de participants	89	355	822	80
Age moyen au début du traitement	40.5	29.9(11.0)	42.6(11.1)	36.10
Forme de SEP :				
SEP-RR (n)	59	188	557	58
SEP-SP (n)	20	124	198	15
SEP-PP (n)	10	43	67	7
Femmes n%	65,2 %	67.9%	545 (66.3%)	54 (67.5%)
La durée moyenne de l'étude		1.9 an (0.5–8.8)	23.1 mois (15.3) 1.925an	2 ans
La durée de la maladie	7.9 ans+-6.2	12.9 (9.3)	11.3 (8.5)	
La durée du traitement	22.2 mois	2 ans	21,8 (ET 14,3)	
Score EDSS de base	2.25	4.5 (0.0-8.5)	3 (0–9)	<3
Dernier DMT avant RTX.	N=79	N=318	N=647	Non mentionné
Natalizumab	9(11.4%)	72(22.6%)	227 (35.1)	
Fingolimod	14(17.7%)	74(23.3%)	86 (13.3)	
INF	44(55.7)	44(13.8%)	201 (31.1)	
Autres	12(15.2%)	128(40.3%)	133(20.55)	

### 5.2.2. Interventions

Dans l'étude 1, les patients étaient généralement traités avec une dose de charge initiale élevée (2000 mg de RTX en intraveineuse (IV) subdivisée en 2 perfusions administrées à 2 semaines d'intervalle), puis maintenus avec des perfusions uniques de 1000 mg tous les 6 à 12 mois. Sur les 89 patients, 10 patients soit 11,2 % ont reçu du RTX comme premier traitement pour la SEP. La durée moyenne du traitement était de 22,2 mois.

Au cours de l'étude 2, seuls 37 (10,4 %) patients n'avaient jamais été traités, tandis que les 318 autres (89,6 %) ont bénéficié d'autres thérapies de modification de la maladie (DMT) : notamment le Natalizumab, le fingolimod et les interférons.

315 (88.7%) ont suivi un régime d'induction basé sur deux perfusions de 1000 mg à 15 jours d'intervalle, 19 (5.4%) ont suivi un régime basé sur deux perfusions de 375mg/m<sup>2</sup> à 15 jours d'intervalle, alors que seulement 14 (3.9%) ont reçu 375 mg/m<sup>2</sup> en quatre perfusions hebdomadaires. 7 (2%) n'ont suivi aucun de ces schémas d'induction et ont reçu une seule perfusion de 1000 mg.

Sur les 355 patients suivis, 221 (62,3 %) ont reçu un régime de maintien à point fixe dans le temps, tandis que 132 (37,2 %) ont reçu un régime de ré-infusion basé sur la cytofluorimétrie.

Dans l'étude 3 (Salzer et al. 2016), un cinquième des patients avaient reçu du RTX comme premier traitement. Les patients étaient généralement traités par des perfusions uniques de 500 ou 1 000 mg de RTX IV tous les 6-12 mois, dans certains cas après un traitement initial à dose plus élevée (1 000-2 000 mg subdivisés en 2 perfusions à 15 jours d'intervalle). Des examens cliniques et une IRM cérébrale de 1,5 ou 3T ont été réalisés systématiquement tous les 6-12 mois ou selon les indications cliniques.

Des échantillons de sang pour la sécurité et la surveillance des cellules B ont été prélevés immédiatement avant les perfusions de RTX. Les niveaux de cellules B n'étaient pas utilisés pour guider les décisions de traitement.

Au cours de l'étude 4, trois protocoles ont été proposés, les patients ayant une poussée et moins de 3 lésions T2 ont reçu une seule dose de RTX 500 mg en perfusion lente tous les 9 à 12 mois ; les patients présentant 2 poussées ou plus et avec un nombre de lésions T2 > 3 ont reçu deux doses de 500 mg avec 15 jours d'intervalle (la première et la troisième semaine) suivi d'une dose d'entretien de 500 mg tous les 6-12 mois, c'est le régime d'intensité moyenne. Les patients atteints de l'une des formes progressives ont reçu initialement 1000 mg de RTX par voie intraveineuse le premier et le 15<sup>ème</sup> jour et suivi d'une dose d'entretien de 500 à 1000 mg tous les 6 mois en fonction de la réponse du patient.

### **5.2.3. Expression des résultats**

Les principaux résultats des études 1, 2, 3 et 4 étaient l'évaluation de l'efficacité et la sécurité du RTX. L'efficacité a été déterminée par quatre paramètres : le taux annualisé de poussées, la proportion de patients exempts de poussées, la progression du handicap (score EDSS) et la proportion de patients exempts de nouvelles lésions T2 et/ou Gd + à l'IRM du cerveau.

Quant à la sécurité du RTX, elle est déterminée par les effets indésirables (EI) et les EI graves (EIG), y compris l'aggravation de la SEP, le nombre et la gravité des réactions liées à la

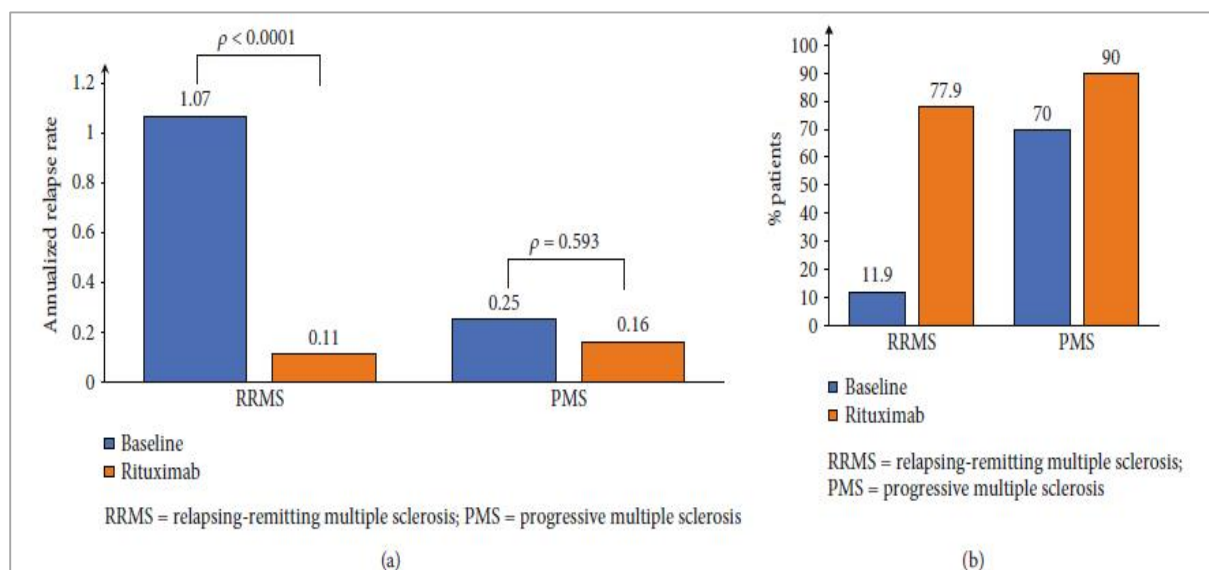
perfusion (définies comme celles signalées pendant ou dans les 24 heures suivant la perfusion), nombre de patients qui se sont retirés ou abandonné l'étude.

### 5.3. Résultats pour chaque étude

#### 5.3.1. Efficacité

Au cours de l'étude 1 (Yamout et al. 2018), le TAP est passé de 1,07 au départ à 0,11 pour la SEP-RR et de 0,25 à 0,16 pour le SEP-P (**Figure n°02**). La moyenne de l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) est restée inchangée chez les patients atteints de SEP-RR et de SEP-SP (**Annexe n°01**).

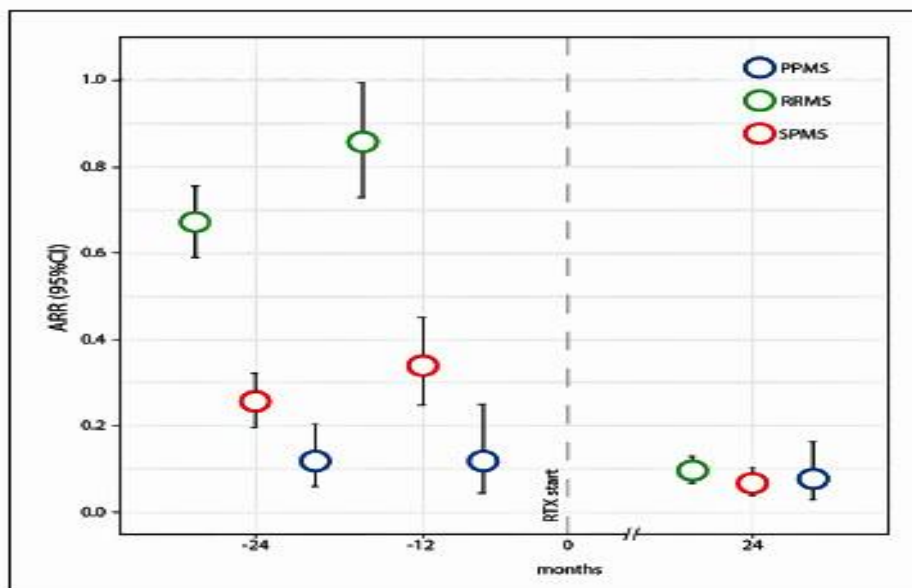
Entre le début de l'étude et le dernier suivi, le pourcentage de patients exempts de toute nouvelle lésion IRM a augmenté de 18,6 % à 92,6 % dans le groupe SEP-RR et de 43,3 % à 82 % dans le groupe SEP-Progressive (**Annexe n°02**). Aucune preuve d'activité de la maladie (NEDA) n'a été obtenue chez 74 % des patients après un an de traitement.



**Figure n°02. Taux annualisé de poussées (a) et proportion de patients exempts de poussées (b).**

Dans l'étude 2 (Zecca et al. 2019), le taux annualisé de poussées diminue de manière significative après l'initiation du RTX par rapport à l'année de début du RTX dans la SEP-RR (de 0,86 à 0,09), et dans la SEP-SP (de 0,34 à 0,06) et a connu une légère diminution chez les patients atteints de SEP progressive primaire (PP) (de 0,12 à 0,07). Après 3 ans à compter du début du traitement au RTX, la proportion de patients présentant une progression confirmée de l'EDSS était de 14,6 % dans le groupe SEP-RR, 24,7 % dans le groupe SEP-SP et 41,5 % dans le groupe SEP-PP. (**Figure n°03**)

Parmi les 355 patients dont l'IRM cérébrale était disponible au départ, 213 (60 %) présentaient de nouvelles lésions T2 et/ou GD+ au moment de l'examen initial. 171 patients (48,16 % de ceux avec une IRM de base) ont subi une IRM 12 mois après le début du traitement. Parmi ces patients, 27 (15,8 %) présentaient de nouvelles lésions T2 et/ou GD+ ; 7 patients (4,1 %) présentaient des lésions GD+ et 23 (13,4 %) de nouvelles lésions T2.



**Figure 02.** Taux annualisé de poussées au cours des deux années précédant le traitement au rituximab et des deux années suivant le début du traitement au rituximab, selon l'évolution de la SEP.

Chez six patients (3 SEP-RR, 2 SEP-SP et 1 SEP-PP) sans lésions actives au départ, de nouvelles lésions T2 ont été trouvées à l'IRM à 12 mois après le début du traitement au RTX.

Dans l'étude 3 (Salzer et al. 2016), au total, 59 poussées sont survenues sous traitement au RTX, ce qui correspond aux TAP suivants : 0,044 pour la SEP-RR, 0,038 pour la SEP-SP et 0,015 pour la SEP-PP. Durant la période d'observation, l'EDSS moyen est resté inchangé chez les patients atteints de SEP-RR, et a augmenté de 0,5 et 1,0 chez les patients atteints respectivement de SEP-SP et de SEP-PP.

Les données IRM de 99,5 % (818 sur 822) des patients ont été récupérées, et 77,3 % (635 sur 822) des patients avaient réalisé au moins une IRM après l'instauration du RTX. Après le début du traitement, seulement 4,6% (29 sur 635) des patients ont présenté des lésions à l'IRM. Ces lésions étaient plus fréquentes au cours des six premiers mois.

Dans l'étude 4 (Mathew et al. 2020), le score EDSS est resté le même dans 10 cas (12,5%), dont 9 avec SPMS et un PPMS. Le score EDSS s'est aggravé chez 2 patients (2,5 %) atteints de SEP-SP.

Des examens IRM avec contraste ont été réalisés à la ligne de base chez tous les patients. Après un an de suivi, une IRM du cerveau sans contraste a été réalisée chez tous les patients et avec contraste chez 60% des patients. 30 % des patients présentaient des lésions renforcées par le gadolinium au départ. Chez ces patients qui présentaient des lésions de base, l'IRM cérébrale de suivi avec contraste à un an n'a montré aucune lésion aggravée, qu'elle soit ancienne ou nouvelle.

### **5.3.2. Sécurité**

Au cours de l'étude 1 (Yamout et al. 2018), un total de 64 événements indésirables (71,9 %) a été enregistré, les plus fréquents étant les réactions liées à la perfusion chez 25,8 % des patients, toutes de nature légère. Deux patientes ont présenté des EIG nécessitant des interventions chirurgicales : pyoderma gangrenosum vaginalis avec abcès et fistule périanale et augmentation de la taille d'un méningiome. Aucun cas de LEMP n'a été détecté. **(Voir Annexe n°03)**

Dans l'étude 2 (Zecca et al. 2019), sur les 414 patients ayant suivi le régime d'induction et disposant de ces informations, 98 (23,7 %) ont présenté au moins un ELP (principalement une éruption cutanée, une hypotension, une dyspnée et des nausées), 79 lors de la première perfusion et 19 lors des perfusions suivantes. Trois d'entre eux (3,1%) ont présenté un ELP grave (2 hypotensions et 1 réaction allergique), les autres ELP étaient tous d'intensité légère ou modérée.

Parmi les 317 patients dont le suivi a duré au moins 6 mois et pour lesquels on dispose de données sur les EI, 146 (46,1 %) et 14 (4,4 %) ont présenté au moins un EI d'intensité légère ou modérée et un EI grave, respectivement. Les infections (en particulier les infections des voies respiratoires et urinaires) étaient les EI les plus fréquents signalés dans notre population. **(Tableau n°03)**

Seuls huit patients se sont retirés de l'étude en raison d'EI (principalement des infections) et un décès est survenu en raison d'un néoplasme médiastinal. Aucun problème majeur de sécurité ne s'est posé.

**Tableau n°03 : Événements indésirables (EI) chez 317 patients atteints de SEP traités par le rituximab.**

Événements indésirables	Nombre de patients (%)
Fièvre	27 (8.5%)
Infections (toutes les infections)	103 (34.5%)
Infections gastro-intestinales (colites)	9 (2.8%)
Infections des voies respiratoires (pneumonie, bronchite, sinusite, rhinite, amygdalite)	56 (17.7%)
Infections urinaires (cystite, candida)	34 (10.7%)
Herpès	24 (7.6%)
Autres infections	8 (2.5%)
Autres EI (maux de tête, fatigue, hypertension, troubles cutanés)	72 (22.7%)

Dans l'étude 3 (Salzer et al. 2016), un total de 89 événements indésirables non liés à la perfusion a été détecté ; les infections représentent l'EI le plus courant (76 cas). Trois tumeurs malignes ont été détectées, et quatre patients sont décédés. Les causes de décès étaient respectivement l'arythmie cardiaque, l'insuffisance respiratoire, la chirurgie vasculaire et le suicide par intoxication.

Des réactions liées à la perfusion (malaise, maux de tête, frissons, nausées) se sont produites dans 7,8 % des cas. Ces réactions étaient plus fréquentes lors des 3 premières perfusions (10,1%) comparées aux perfusions ultérieures (2,3 %). (**Annexe n°04**)

Au cours de l'étude 4 (Mathew et al.2020), la majorité des patients (91%) a bien toléré la perfusion de RTX. Des réactions légères à modérées liées à la perfusion ont été observées chez 6 patients et une réaction grave chez un patient. Un patient de 46 ans atteint de SEP-SP a signalé des infections urinaires récurrentes pendant le traitement au RTX qui ne s'était pas produites avant le traitement. Un patient dont l'EDSS=6 était retrouvé mort subitement à son domicile deux semaines après une perfusion de RTX. La cause du décès n'est pas connue et aucune autopsie n'a été pratiquée. Trois patientes sont tombées enceintes après 6 mois de RTX. Les périodes prénatale et post-natale se sont déroulées sans incident et les nouveau-nés étaient en bonne santé.

## 6. Discussion

Au cours de ces dernières années, plusieurs études ont mis en évidence l'intérêt des anticorps monoclonaux anti-CD20 en traitement de fond de la SEP. Dans cette revue on a rapporté de manière systématique les résultats de ces études afin d'évaluer les deux profils d'efficacité et de sécurité du RTX en tant que traitement de fond de la SEP vu que son utilisation n'est pas encore officiellement approuvée. On s'est limité aux études observationnelles rétrospectives vu qu'elles incluent d'importants échantillons de patients hautement sélectionnés, et que les risques de biais inhérents à ces études et les niveaux d'hétérogénéité sont minimes. Quatre études ont répondu aux critères d'inclusion.

Afin d'évaluer l'efficacité du RTX notre revue s'est basée sur les résultats d'évaluation de trois paramètres : le taux annualisé de poussées (TAP), l'évolution du score EDSS et l'activité à IRM du cérébral chez les patients.

En ce qui concerne le taux annualisé de poussées, les quatre études ont abordé cette question, et elles ont démontré que le RTX le réduisait de façon considérable. Dans l'étude 3 (Salzer et al. 2016) qui est la plus grande étude rétrospective observationnelle réalisé à ce jour sur le traitement de la SEP par le RTX en dehors de ses indications thérapeutiques qui a impliqué une cohorte de 822 patients ; 59 cas de poussées seulement ont été enregistrées, ce qui correspond aux TAP suivants : 0,044 pour la SEP-RR, 0,038 pour la SEP-SP et 0,015 pour la SEP-PP. Ces résultats sont similaires à ceux des trois études restantes.

Dans l'étude 3 (Salzer et al. 2016), on a remarqué que les poussées surviennent à une moyenne de 4,7 mois après la dernière perfusion et que les taux annualisés de poussées chez les patients atteints de SEP-RR différaient selon la catégorie des traitements précédents : 0.016 chez les patients ayant reçu le RTX comme premier traitement de fond contre 0.033 chez les patients ayant déjà reçus des traitements de première ligne (interférons, acétate de glatiramère, diméthylfumarate), et 0.067 chez les patients ayant déjà reçus des traitements de deuxième ligne (natalizumab, alemtuzumab).

Dans l'étude 2 (Zecca et al. 2019), ils ont rapporté que la réduction était non significative chez les patients atteints de SEP-PP (0.12 à 0.07).

Les études ont examiné l'évolution de la maladie en comparant l'EDSS à la dernière évaluation clinique avec le score EDSS de base. La plupart des patients avaient un rétablissement complet et avaient un score EDSS stable ou légèrement en hausse ; trois des

quatre études ont révélé une légère hausse chez les patients atteints de formes plus agressives de la SEP (formes PP et SP) de l'ordre de 0.5 à 1 sur l'échelle EDSS.

Toutes les études sélectionnées ont analysé l'effet du RTX sur l'activité de l'IRM du cerveau. Les quatre études ont montré que le RTX a été très efficace pour diminuer l'activité de la maladie à l'IRM à un an après le début du traitement. Plus de 80% des patients n'ont présenté aucune nouvelle lésion et/ou Gd+ pendant la période de traitement.

En termes de sécurité, le RTX s'est révélé relativement sûr dans le sens où la majorité des patients ont bien toléré la perfusion de RTX ; cependant, toutes les études ont fait état de la survenue d'effets indésirables et secondaires au traitement par le RTX. La majorité de ces événements étaient des réactions liées à la perfusion. Ces réactions étaient bénignes et plus fréquentes lors des 3 premières perfusions comparées aux perfusions ultérieures.

Des réactions graves liées à la perfusion sont survenues chez trois patients (3.1%) de l'étude 2 (Zecca et al.) et un patient (0.85%) de l'étude 4 (Mathew et al.2019).

Des EI non liés à la perfusion ont été observés lors du suivi, c'était des événements d'intensité légère ou modérée ; principalement de type infectieux (en particulier les infections des voies respiratoires et urinaires). Aucun cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) n'a été détecté.

Dans l'étude 4, on a constaté que le RTX est sans effets tératogènes. Les périodes prénatales et post-natales de trois patientes qui sont tombées enceintes après 6 mois de traitement au RTX se sont déroulées sans incidents et les nouveau-nés étaient en bonne santé.

Notre étude a présenté plusieurs limites. Les plus importantes sont l'absence de groupes de contrôle et la conception rétrospective des études qui s'accompagne généralement d'un manque de données dans les dossiers médicaux. Cependant, les données des études ont été recueillies de manière prospective dans des bases de données ou des registres locaux, ce qui a permis d'atténuer partiellement les éventuels biais de déclaration. De plus, les études ont pu recueillir plusieurs données relatives aux patients (IRM, EDSS, TAP, survenue ou non d'EI) avec des délais pratiquement homogènes, permettant ainsi une description plus solide des échantillons de population. Par ailleurs la durée moyenne de suivi dans les quatre études était relativement courte et il existait un probable biais de mémorisation concernant certains effets secondaires, du coup il est difficile de répondre à la question de savoir si le RTX est relativement sûr à long terme, toutefois de nombreuses études évaluant le RTX sont disponibles vu que ce traitement est utilisé dans d'autres pathologies depuis de nombreuses années. Plusieurs grandes études

confirment la sécurité d'utilisation de cette molécule, comme l'étude de Van Vollenhoven et al qui a rapporté les résultats d'une large cohorte de 3595 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde [13], dont 1246 patients bénéficiaient de plus de 5 ans de suivi. Seul 3,76% d'entre eux avaient présenté une infection sévère. Les taux de complication cardiovasculaire étaient similaires à ceux des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde non traités par RTX. Aucune augmentation du risque de néoplasie n'avait été observée. Des résultats similaires étaient retrouvés dans une étude issue d'un grand registre de patients souffrant de maladie auto-immune autre que la polyarthrite rhumatoïde.

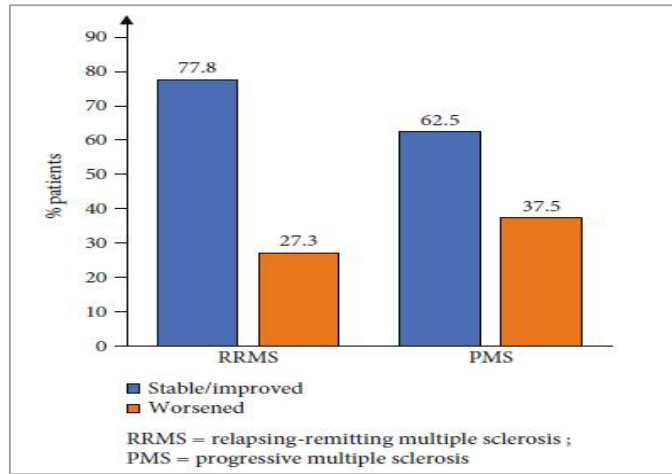
Dans l'ensemble, notre étude s'ajoute à la littérature publiée confirmant que le RTX est efficace et relativement sûr dans le traitement de la SEP. La balance bénéfice - risque du RTX apparaît nettement positive chez ces patients. Comparé aux autres traitements de fond disponibles dans la SEP.

## **7. Conclusion**

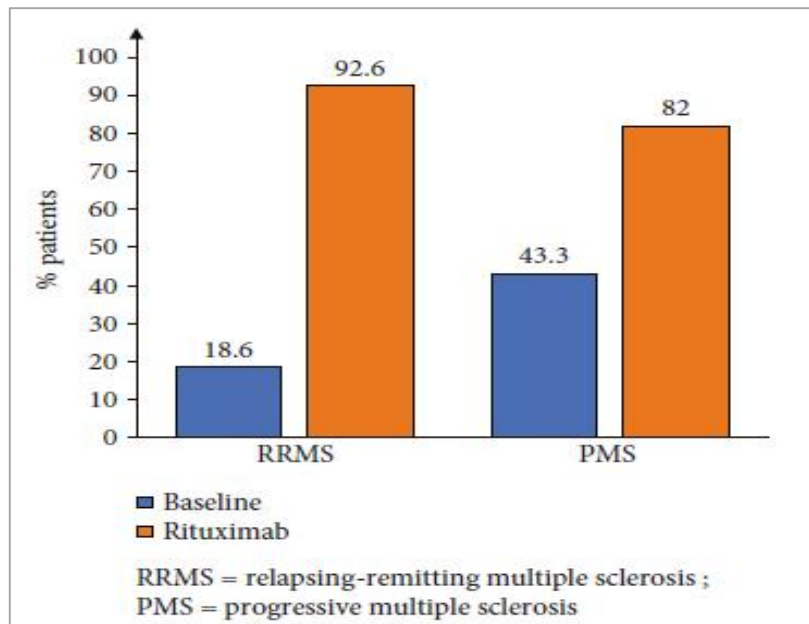
Nous avons effectué une revue systématique afin d'évaluer les profils d'efficacité et de sécurité du RTX en monothérapie en tant qu'alternative thérapeutique chez les patients atteints de SEP. Les résultats ont démontré une efficacité significative et une tolérance relativement adaptée.

## 8. Annexes

### Annexe n° 01. Proportion de patients présentant des changements EDSS sous rituximab.



### Annexe n°02. Proportion de patients exempts de nouvelles lésions Gd +



**Annexe n°03 : Evénements indésirables et événements indésirables graves (population de sécurité)****Tous les événements**Tout événement :  $n = 64$  (71,9%)Tout événement entraînant l'arrêt du médicament :  $n = 1$  (1,1%)

LEMP : aucune

Décès : aucun

**Réactions à la perfusion ( $n = 40$ ) ; 8,7%.**

1. Réaction légère au cours du premier cycle ( $n = 19$ )
2. Réaction légère au cours du deuxième cycle ( $n = 9$ )
3. Réaction légère au cours du troisième cycle ( $n = 4$ )
4. Réaction légère au cours du  $\geq$  quatrième cycle ( $n = 8$ ) Infections ( $n = 14$ ) ; 15,7
5. Infections urinaires :  $n = 9$
6. Infections des voies respiratoires supérieures et inférieures :  $n = 3$
7. Grippe :  $n = 2$

**Evénements indésirables dermatologiques ( $n = 4$ ) - 4,5%.**

- Pityriasis rosea :  $n = 3$
- Dermate séborrhéique :  $n = 1$

**Fatigue ( $n = 3$ ) ; 3,4%.****Anomalies de laboratoire ( $n = 3$ ) ; 3,4%.**

- Lymphopénie (ALC = 665) :  $n = 1$
- Éosinophilie (7%) :  $n = 1$
- Anémie :  $n = 1$

GI (nausées, douleurs abdominales, ballonnements, flatulences) :  $n = 2$ Gain de poids :  $n = 2$ Dysfonctionnement sexuel :  $n = 2$ Fracture de la hanche :  $n = 2$ Maux de tête :  $n = 2$ Arthralgie :  $n = 1$ Paresthésie des doigts :  $n = 1$ Chute de cheveux :  $n = 1$ Perte d'appétit :  $n = 1$ Urgence urinaire :  $n = 1$ **Evénements indésirables graves nécessitant des hospitalisations et des interventions chirurgicales ( $n = 2$ ) ; 2,2%.**

- Augmentation de la taille d'un méningiome préexistant avec formation et renforcement d'un kyste central 21 mois après le début du traitement au rituximab :  $n = 1$
- Infection vaginale fongique, vaginite, pyoderma gangrenosum vaginalis, abcès périanal avec formation de fistules 38 mois après le début du traitement au rituximab :  $n = 1$

LEMP = leucoencéphalopathie multifocale progressive ; ALC = nombre de lymphocytes aigus ; GI = gastro-intestinal.

**Annexe n°04.** Événements indésirables (EI) non liés à la perfusion par gravité, type et fréquence, pour 822 patients atteints de SEP traités au rituximab dans 3 centres suédois de SEP (hôpitaux universitaires d'Umeå, Sahlgrenska et Karolinska). (Salzer et al. 2016)

Événements indésirables	N (%)
<b>Tout<sup>a</sup></b>	
Grade 2	66 (8.0)
Grade 3	17 (2.1)
Grade 4	2 (0.2)
Grade 5	4 <sup>b</sup> (0.5)
<b>Grave (CTCAE grades 3 et 4)</b>	
Infections (pneumonie, pyélonéphrite, septicémie, sinusite, appendicite, entérite, bronchite, érysipèle, abcès intestinale, néphrite tubulo-interstitielle)	14 (1.7)
Troubles cardiaques (syndrome coronarien aigu)	1 (0.1)
Trouble respiratoire (pneumonie interstitielle)	1 (0.1)
Trouble du système nerveux (paralysie faciale bilatérale)	1 (0.1)
Trouble du système immunitaire (polyarthrite rhumatoïde)	1 (0.1)
Troubles de la peau (syndrome de Sweet)	1 (0.1)
<b>Malignités (tous les CTCAE de grade 2)</b>	
Basalioma	2 (0.2)
Pyoderma gangrenosum	1 (0.1)
<b>Infections les plus courantes (≥cas)</b>	
Pneumonie	19 (2.3)
Otites	12 (1.5)
Sinusite	10 (1.2)
Herpès	6 (0.7)
Gastro-entérite	5 (0.6)
Herpès zoster	4 (0.5)
Bronchite	4 (0.5)
<b>EI par évolution de la maladie</b>	
SEP récurrente-rémittente	68 (12.2)
SEP secondaire progressive	16 (8.9)
SEP primaire progressive	5 (8.6)

**Abréviations:** CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SEP: Sclérose en plaques.

<sup>a</sup> Les EI de grade 1 n'ont pas été enregistrés en raison de leur faible sensibilité.

<sup>b</sup> Les causes de décès dans ces 4 cas étaient respectivement l'arythmie cardiaque, l'insuffisance respiratoire, la chirurgie vasculaire et le suicide.

## Références

1. Browne P, Chandraratna D et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 9 sept 2014;83(11):1022-4.
2. Brochet B, Lebrun-Fréney C, de Sèze J, Zéphir H, Allart E, Audoin B, et al. Chapitre 1 - Signes et symptômes de la sclérose en plaques. In: Brochet B, Lebrun-Fréney C, de Sèze J, Zéphir H, Allart E, Audoin B, et al., éditeurs. *La Sclérose en Plaques - Clinique et Thérapeutique* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2017 [cité 1 mars 2020]. p. 3-78. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294750205000016>
3. Cross AH, Trotter JL, Lyons J (2001) Cellules B et anticorps dans les maladies démyélinisantes du SNC. *J Neuroimmunol* 112 : 1-14.
4. Duddy M, Bar-Or A (2006) B-cells in multiple sclerosis. *Int MS J* 13 : 84-90.
5. Baranzini SE, Jeong MC, Butunoi C, Murray RS, Bernard CC, et al. (1999) B cell repertoire diversity and clonal expansion in multiple sclerosis brain lesions. *J Immunol* 163 : 5133–5144.
6. Colombo M, Dono M, Gazzola P, Roncella S, Valetto A, et al. (2000) Accumulation de lymphocytes B apparentés au clonage dans le liquide céphalorachidien de patients atteints de sclérose en plaques. *J Immunol* 164 : 2782-2789.
7. Antel J, Bar-Or A (2006) Rôles des immunoglobulines et des cellules B dans la sclérose en plaques : de la pathogenèse au traitement. *J Neuroimmunol* 180 : 3-8.
8. Kosmidis ML, Dalakas MC. Practical considerations on the use of rituximab in autoimmune neurological disorders. *Ther Adv Neurol Disord*. mars 2010;3(2):93-105.
9. Yamout BI, El-Ayoubi NK, Nicolas J, El Kouzi Y, Khoury SJ, Zeineddine MM. Safety and Efficacy of Rituximab in Multiple Sclerosis: A Retrospective Observational Study. *J Immunol Res*. 2018;2018:9084759.
10. Zecca C, Bovis F, Novi G, Capobianco M, Lanzillo R, Frau J, et al. Treatment of multiple sclerosis with rituximab: A multicentric Italian–Swiss experience. *Mult Scler*. 1 oct 2019;1352458519872889.
11. Salzer J, Svenningsson R, Alping P, Novakova L, Björck A, Fink K, et al. Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology*. 15 nov 2016;87(20):2074-81.
12. Mathew T, John SK, Kamath V, Murgod U, Thomas K, Baptist AA, et al. Efficacy and safety of rituximab in multiple sclerosis: Experience from a developing country. *Mult Scler Relat Disord*. août 2020; 43:102210.
13. Van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE, Lacey S, Lehane PB. Longterm Safety of Rituximab: Final Report Of Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 years. *J Rheumatol*. 1 oct 2015;42(10): 1761-6.

## CONCLUSION GÉNÉRALE

La sclérose en plaques est une maladie dégénérative du système nerveux central d'étiologie inconnue. Les lésions sont dues à la mise en jeu d'une réaction inflammatoire conduisant à la destruction de la gaine de myéline dans le SNC.

Le dérèglement immunitaire multifactoriel serait engendré par une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux. La démyélinisation se traduit par une perturbation de la conduction de l'influx nerveux, et les lésions multiples et disséminées occasionnent des signes cliniques poly-symptomatiques développant graduellement un handicap.

L'amélioration en matière de diagnostic avec l'élargissement des critères de McDonald, mettant l'IRM au premier plan, permet une prise en charge de plus en plus précoce des patients.

La prise en charge multidisciplinaire commence avec le neurologue qui, à travers un large arsenal thérapeutique, a le choix de la meilleure séquence de traitement en fonction du profil du patient. La multifocale des lésions induit une multitude de symptômes différents qui se traduit par une prise en charge allant du psychologue au kinésithérapeute, sans oublier le pharmacien qui a un rôle clef dans l'accompagnement et le suivi du patient.

L'innovation thérapeutique propose des molécules qui sont de plus en plus précises dans le ciblage ce qui leur permet d'effectuer leur action sur le système immunitaire ; ces traitements permettent de diminuer la fréquence des poussées et de ralentir l'évolution de la maladie. Parmi les thérapeutiques utilisées, on retrouve le Natalizumab qui va cibler une molécule d'adhésion, l' $\alpha$ 4-intégrine, empêchant ainsi le passage des lymphocytes T à travers la barrière hématoencéphalique ; ce mécanisme d'action très sélectif lui confère une efficacité remarquable dans le traitement des formes récurrentes-rémittentes de SEP. Hormis l'augmentation du risque de LEMP associé à ce traitement ; le Natalizumab reste particulièrement efficace et sûr sur le long terme, et qu'il pourrait prévenir la SEP-SP et la survenue d'un handicap important.

Le Rituximab quant à lui, cible la voie des lymphocytes B ; son efficacité est significative et sa tolérance est relativement adaptée, et a le potentiel d'un traitement de la SEP.

Des études sont toujours en cours sur d'autres approches thérapeutiques comme la remyélinisation via l'induction de sa synthèse ou encore l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Si la recherche sur la physiopathologie et la biotechnologie continue à être aussi fructueuse que ces dernières années, il se pourrait bien que dans un futur proche l'évolution de la SEP puisse être neutralisée.

## Annexes

### Annexe 01. Fiches de renseignement et de suivi des patients sous Natalizumab/Rituximab

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE TIZI-OUZOU  
SERVICE DE NEUROLOGIE

#### FICHE DE RENSEIGNEMENT

##### Patient

NOM : |\_\_\_\_\_|

Prénom : |\_\_\_\_\_|

Sexe:  Homme  Femme

Date de naissance : |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Profession:

Adresse :

##### Historique de la SEP

a- Quel est le motif de la consultation?

Date de la consultation |\_|\_|\_|\_|

b- Quelle est la forme évolutive de la SEP ?

Forme RR  Forme SP  Forme PP

c- Le délai moyen entre l'apparition de la maladie et la progression ? |\_|\_|\_|\_|

d- Évaluation clinique initiale

Capable de courir :  Oui  Non

Périmètre de marche :  illimité  limité ==> |\_|\_|\_|

Aide nécessaire :  Unilatérale  bilatérale  chaise roulante  chaise motorisée

##### EDSS

Pyramidal |\_|\_|\_| Contrôle sphinctérien |\_|\_|\_|

Cérébelleux |\_|\_|\_| Visuel |\_|\_|\_|

Tronc cérébrale |\_|\_|\_| Cérébrale |\_|\_|\_|

Sensoriel ou sensitif |\_|\_|\_| Autres |\_|\_|\_|

##### IRM initiale

La date |\_|\_|\_|\_|\_|

Résultats:

Pas de lésions  Lésions en T2, nombre:.....  
 Lésions en T1, nombre:.....  Lésions en T2/FLAIR; nombre:.....

## ANTÉCÉDANTS MÉDICAUX

**Le patient a-t-il des antécédents médicaux (hors sep)?**     Non     Oui

Si oui

Maladies auto-immunes.....     Non     Oui

Diabète.....     Non     Oui

Cardiaques.....     Non     Oui    Si oui, préciser la nature :.....

Hypersensibilité .....     Non     Oui    Si oui, quelle classe/molécule :.....

Infections graves ou opportunistes...     Non     Oui     Si oui :

Antécédents de LEMP

Antécédent de tuberculose

Autres:.....

Cancers:

Localisation	Date de diagnostic	Évolutif?	Chimiothérapie ou radiothérapie?
<input type="checkbox"/> Sein			
<input type="checkbox"/> ORL			
<input type="checkbox"/> Colon/Rectum			
<input type="checkbox"/> Leucémie			
<input type="checkbox"/> Poumon			
<input type="checkbox"/> Lymphome			
<input type="checkbox"/> Mélanome			
<input type="checkbox"/> Cancer de la peau non mélanome			
<input type="checkbox"/> Prostate			
<input type="checkbox"/> Utérus			
<input type="checkbox"/> Autres :			

**Autres antécédents:**

Tabagisme .....     oui     non

**Grossesse:**

**S'il s'agit d'une femme, la patiente est elle enceinte ?**     oui     non

Historique des traitements de fond de la SEP				
	Nom du médicament	Date de début	Date d'arrêt	Motif d'arrêt 1,2,3....
Les traitements Immunomodulateurs (Interférons)	<input type="checkbox"/> Rebif 44	_ _ _ / _ _ _	_ _ _ / _ _ _	
	<input type="checkbox"/> Avonex	_ _ _ / _ _ _	_ _ _ / _ _ _	
	<input type="checkbox"/> Bétaféron	_ _ _ / _ _ _	_ _ _ / _ _ _	
Les traitements immunosuppresseurs	<input type="checkbox"/> Endoxan	_ _ _ / _ _ _	_ _ _ / _ _ _	
	<input type="checkbox"/> Elsep/ Mitoxantrone	_ _ _ / _ _ _	_ _ _ / _ _ _	
	<input type="checkbox"/> Azathioprine	_ _ _ / _ _ _	_ _ _ / _ _ _	
	<input type="checkbox"/> Méthotrexate	_ _ _ / _ _ _	_ _ _ / _ _ _	
Les biothérapies	<input type="checkbox"/> Tysabri	_ _ _ / _ _ _	_ _ _ / _ _ _	
	<input type="checkbox"/> Rituximab	_ _ _ / _ _ _	_ _ _ / _ _ _	
Autres	<input type="checkbox"/> Corticoïdes chroniques	_ _ _ / _ _ _	_ _ _ / _ _ _	
	<input type="checkbox"/> Immunoglobulines	_ _ _ / _ _ _	_ _ _ / _ _ _	

1-Arrêt programmé 2- Intolérance 3-Intolérance générale 4-Intolérance biologique 5-absence d'efficacité  
6-Convenance personnelle 7-Effet indésirable grave 8-Autres

Autres:

Les traitements symptomatiques
--------------------------------

Symptômes	Le(s) traitements
Spasticité	
Troubles sensitifs, douleurs	
Troubles urinaires	
Constipation	
Troubles sexuels	
Fatigue	
Autres..... .....	

**Autres traitements**

- Le patient reçoit-il un traitement immunosuppresseur ou antimétabolique pour une autre maladie?

Actuellement  Oui  Non Lequel: \_\_\_\_\_

Par le passé  Oui  Non Lequel: \_\_\_\_\_

Année de traitement : |\_\_\_\_|

Durée : |\_\_\_\_|

- Automédication :  Oui  Non Si oui, le(s)quel(s): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Résultats biologiques**

Date de la NFS |\_\_|\_|\_|

Leucocytes |\_\_\_\_| g/L

Polynucléaires neutrophiles |\_\_\_\_| g/L

Lymphocytes |\_\_\_\_| g/L

Hémoglobine |\_\_\_\_| g/L

Plaquettes |\_\_\_\_| g/L

VS |\_\_\_\_|

CRP |\_\_\_\_|

Numération de lymphocytes

CD4+ |\_\_\_\_|

CD8+ |\_\_\_\_|

B(CD19+) |\_\_\_\_|

Dosage pondérale des immunoglobulines

IgA |\_\_\_\_| g/L

IgG |\_\_\_\_| g/L

IgM |\_\_\_\_| g/L

**L'analyse du LCR**

Aspect	Le nombre et type des cellules présente	Protéines (g/l)	Glucose (g/l)	Chlore (g/l)	L'analyse virale	L'analyse bactériologique
<input type="checkbox"/> Clair <input type="checkbox"/> Trouble purulent <input type="checkbox"/> Jaune /rouge					<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif

**Les résultats en isoélectrofocalisation**

- Pas de bande oligoclonale IgG dans le LCR ni dans le sérum ==> négatif
- Bandes oligoclonales IgG à la fois dans le LCR et le sérum ==> négatif
- Bande monoclonale dans le LCR non retrouvée dans le sérum ==> douteux
- Au moins 2 bandes oligoclonales dans le LCR non retrouvées dans le sérum ==> évocateur d'une inflammation du SNC
- Plus de bandes dans le LCR que dans le sérum ==> évocateur d'une inflammation du SNC

Nom: \_\_\_\_\_ Prénom: \_\_\_\_\_ date de naissance: \_\_\_\_\_

## Fiche de suivi patient sous Tysabri

Date de la dernière consultation: \_\_\_\_\_ Nombre de cures déjà reçues: \_\_\_\_\_

### I. Avant la cure de ce jour:

A. Le patient a-t-il présenté des effets indésirables:

1. Infections et infestations:  Oui  non
- Infection urinaire :  Infection rhinopharyngée  Autres ; si oui précisez :  
 Cystite  
 Pyélonéphrite
2. Affections du système immunitaire:  Oui  Non
- Hypersensibilité  Réactions liées à la perfusion ; précisez:
3. Affections du système nerveux:  Oui  Non
- Céphalées  Sensations vertigineuses  LEMP  
 Autres ; si oui précisez :
4. Affections gastro-intestinales :  Oui  Non
- Nausées  Vomissements  Autre ; si oui précisez:

B. Au cours d'une perfusion ou dans ses suites immédiates:

1. le patient a-t-il présenté un événement indésirable:
- Non ; si non ignorez la section suivante  
 Oui ; si oui précisez la nature de cet ou ces effet(s) indésirable(s)
- |   |   |   |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Frissons                 | <input type="checkbox"/> Erythème, prurit | <input type="checkbox"/> Dyspnée            |
| <input type="checkbox"/> Nausée                   | <input type="checkbox"/> Vomissement      | <input type="checkbox"/> Etat de choc       |
| <input type="checkbox"/> Sensations vertigineuses | <input type="checkbox"/> Céphalée         | <input type="checkbox"/> Arrêt respiratoire |
| <input type="checkbox"/> Toux                     | <input type="checkbox"/> Œdème du visage  | <input type="checkbox"/> Cyanose            |
| <input type="checkbox"/> Diarrhée                 | <input type="checkbox"/> Malaise          | <input type="checkbox"/> Arrêt circulatoire |
| <input type="checkbox"/> Autre; si oui précisez:  |   |   |

Précisez le délai écoulé entre la perfusion et l'événement : heure \_\_\_\_\_ minute \_\_\_\_\_

2. Traitement correcteur :

- Non  Oui ; si oui précisez la nature: .....

3. Quelle a été l'évolution de l'effet indésirable:

.....

Y'a-t-il eu un arrêt du traitement par **Tysabri** suite à la survenue de cet effet  Oui  Non

C. y'a-t-il eu une recherche d'anticorps anti-natalizumab:

- Non  Oui

D. Y'a-t'il eu une recherche d'anticorps anti virus JC

- Non  Oui ; si oui quel a été le résultat:

E. Y'a-t-il une évaluation du traitement sous **Tysabri** à 6 mois après son instauration:

Efficacité: .....

Sécurité et tolérance : .....

5/6

## II. Durant la cure de ce jour:

1. Décrire les modalités de préparation et reconstitution du médicament:

.....  
.....

2. le malade reçoit-il un traitement avant la perfusion:

Non  Oui ; Si oui précisez lequel:

3. Durée de la perfusion: \_\_\_\_\_ heure \_\_\_\_\_ minutes

4. Au cours de la perfusion ou dans ses suites immédiates :

a. Le patient a-t-il présenté un événement indésirable:

Non

Oui ; Si oui précisez la nature de l'évènement :

Précisez le délai écoulé entre la perfusion et l'évènement: \_\_\_\_\_ heure \_\_\_\_\_ minutes

b. Traitement correcteur:

Non  Oui ; Si oui précisez la nature :

c. Quelle a été l'évolution de l'effet indésirable:

.....

**III.** Quel est le motif pour lequel *Tysabri* a-t-il été instauré :

Inefficacité du traitement antérieur

Intolérance; précisez quel type :

**IV.** 1. Le patient a-t-il présenté des poussées :

. Au cours des 12 derniers mois ; Si oui précisez: Le nombre: .....

La fréquence : .....

. Au cours des 24 derniers mois ; Si oui précisez: Le nombre: .....

La fréquence : .....

2. le patients a-t-il présenté des signes **d'amélioration/aggravation** après instauration du **Tysabri** :

a. Score EDSS:

. Score EDSS initial: .....

. Score EDSS après 12 mois de traitement: .....

. Score EDSS après 24 mois de traitement: .....

b. IRM (0-24mois):

. apparition de nouvelles lésions:  Non

Oui

; si oui:  Lésions en T1, nombre: .....

Lésions en T2, nombre: .....

Lésions en T2/FLAIR; nombre: nombre, .....

. volume médiane des lésions:  Amélioration

aggravation

3. Analyse du LCR : derniers résultats:

6/6

Nom: \_\_\_\_\_ Prénom: \_\_\_\_\_ date de naissance: \_\_\_\_\_

## Fiche de suivi patient sous **Rituximab**

Date de la dernière consultation: \_\_\_\_\_ Nombre de cures déjà reçues:

### I. Avant la cure de ce jour:

A.1. le patient a-t-il présenté des infections et infestations:  Oui  non

- |  |                                      |  |
|--|--------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> Infections bactériennes | <input type="checkbox"/> Pneumonie   | <input type="checkbox"/> Infection des voies respiratoires |
| <input type="checkbox"/> Infections virales      | <input type="checkbox"/> Bronchites  | <input type="checkbox"/> LEMP                              |
| <input type="checkbox"/> Infections fongiques    | <input type="checkbox"/> Hépatite b1 | <input type="checkbox"/> Infection fébrile                 |
| <input type="checkbox"/> septicémie              | <input type="checkbox"/> Sinusite    | <input type="checkbox"/> Autre ; si oui précisez : _       |

A.2. le patient a-t-il présenté des affections hématologiques et du système lymphatique :  Oui  Non

- |                                       |   |   |
|---------------------------------------|---|---|
| <input type="checkbox"/> Neutropénie  | <input type="checkbox"/> Anémie hémolytique | <input type="checkbox"/> Troubles de la coagulation et aplasie médullaire |
| <input type="checkbox"/> Leucopénie   | <input type="checkbox"/> Pancytopénie       | <input type="checkbox"/> Autres ; si oui précisez :                       |
| <input type="checkbox"/> Thrombopénie | <input type="checkbox"/> Granulocytopénie   |   |

A.3. le patient a-t-il présenté des affections du système immunitaire:  Oui  Non

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Hypersensibilité | <input type="checkbox"/> Réactions liées a la perfusion ; précisez: |
| <input type="checkbox"/> Angio-œdème      | <input type="checkbox"/> Autres ; si oui précisez :                 |

A.4. le patient a-t-il présenté des troubles de métabolisme et de nutrition :  Oui  Non

- |   |   |   |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Hyperglycémie  | <input type="checkbox"/> Œdème périphérique | <input type="checkbox"/> Hypocalcémie             |
| <input type="checkbox"/> Perte de poids | <input type="checkbox"/> Œdème du visage    | <input type="checkbox"/> Autre ; si oui précisez: |

A.5. le patient a-t-il présenté des affections du système nerveux:  Oui  Non

- |                                    |   |   |
|------------------------------------|---|---|
| <input type="checkbox"/> Agitation | <input type="checkbox"/> Hypoesthésie             | <input type="checkbox"/> Neuropathie crânienne    |
| <input type="checkbox"/> Insomnie  | <input type="checkbox"/> Paresthésie              | <input type="checkbox"/> Autre ; si oui précisez: |
| <input type="checkbox"/> Anxiété   | <input type="checkbox"/> Neuropathie périphérique |   |

A.6. le patient a-t-il présenté des affections cardiaques:  Oui  Non

- |   |   |   |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Infarctus du myocarde    | <input type="checkbox"/> Tachycardie                | <input type="checkbox"/> Ischémie myocardique     |
| <input type="checkbox"/> Arythmie                 | <input type="checkbox"/> Bradycardie                | <input type="checkbox"/> Autre ; si oui précisez: |
| <input type="checkbox"/> Fibrillation auriculaire | <input type="checkbox"/> Insuffisance ventriculaire |   |

A.7. le patient a-t-il présenté des affections vasculaires:  Oui  Non

- |                                       |                                      |   |
|---------------------------------------|--------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Hypertension | <input type="checkbox"/> Hypotension | <input type="checkbox"/> Autres ; si oui précisez : |
|---------------------------------------|--------------------------------------|---|

A.8. le patient a-t-il présenté des affections oculaires:  Oui  Non

- |   |   |   |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Troubles lacrymaux | <input type="checkbox"/> Perte de la vision | <input type="checkbox"/> Autre ; si oui précisez: |
| <input type="checkbox"/> Conjonctivite      | <input type="checkbox"/> Troubles lacrymaux |   |

A.9. le patient a-t-il présenté des affections gastro-intestinales :  Oui  Non

- |                                       |   |   |
|---------------------------------------|---|---|
| <input type="checkbox"/> Nausées      | <input type="checkbox"/> Douleurs abdominales | <input type="checkbox"/> Stomatite                  |
| <input type="checkbox"/> Vomissements | <input type="checkbox"/> Dysphagie            | <input type="checkbox"/> Irritation laryngée        |
| <input type="checkbox"/> Diarrhées    | <input type="checkbox"/> Anorexie             | <input type="checkbox"/> Autres ; si oui précisez : |

A.10. le patient a-t-il présenté des affections de la peau et du tissu sous cutané :  Oui  Non

- |                                   |   |  |
|-----------------------------------|---|--|
| <input type="checkbox"/> Prurit   | <input type="checkbox"/> Urticaire                  | <input type="checkbox"/> Syndrome de Stevens-Johnson |
| <input type="checkbox"/> rash     | <input type="checkbox"/> Sudation                   | <input type="checkbox"/> Sueurs nocturnes            |
| <input type="checkbox"/> Alopécie | <input type="checkbox"/> Autres ; si oui précisez : |  |

## II. Durant la cure de ce jour:

1. Décrire les modalités de préparation et reconstitution du médicament:

.....  
.....

2. le malade reçoit-il un traitement avant la perfusion:

Non  Oui ; Si oui précisez lequel:

2. Durée de la perfusion: \_\_\_\_\_ heure \_\_\_\_\_ minutes

3. Au cours de la perfusion ou dans ses suites immédiates :

a. Le patient a-t-il présenté un événement indésirable:

Non  Oui ; Si oui précisez la nature de l'évènement :

Précisez le délai écoulé entre la perfusion et l'évènement: \_\_\_\_\_ heure \_\_\_\_\_ minutes

b. Traitement correcteur:

Non  Oui ; Si oui précisez la nature :

c. Quelle a été l'évolution de l'effet indésirable:

.....

Y'a-t-il eu un arrêt du traitement par **Rituximab** suite à la survenue de cet  Oui  Non

**III.** La patient a-t-il déjà reçu du **Tysabri** avant le **Rituximab** :  Non  Oui

Quel est le motif pour lequel **Rituximab** a-t-il été instauré :

Inefficacité du traitement antérieur

Intolérance; précisez quel type :

**IV.** 1. Le patient a-t-il présenté des poussées :

. Au cours des 12 derniers mois ; Si oui précisez: Le nombre: .....

La fréquence : .....

. Au cours des 24 derniers mois ; Si oui précisez: Le nombre: .....

La fréquence : .....

2. le patients a-t-il présenté des signes **d'amélioration/aggravation** après instauration du **Rituximab** :

a. Score EDSS:

. Score EDSS initial: .....

. Score EDSS après 12 mois de traitement: .....

. Score EDSS après 24 mois de traitement: .....

b. IRM (0-24mois):

. apparition de nouvelles lésions:  Non

Oui

; si oui:  Lésions en T1, nombre: .....

Lésions en T2, nombre: .....

Lésions en T2/FLAIR; nombre: nombre, .....

. volume médiane des lésions:  Amélioration

aggravation

3. Analyse du LCR : derniers résultats:

## Références bibliographiques

9. Allington D. New approaches in the management of multiple sclerosis. *Drug Design, Development and Therapy*. nov 2010;343.
10. Ouallet J-C, Brochet B. Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. *EMC - Neurologie*. oct 2004;1(4):415-57.
11. Résumé de la Table ronde : Sclérose en Plaques et Affections Démyélinisantes apparentées. M. Tazir [Internet]. [cité 3 mars 2020]. Disponible sur : [http://www.sante.dz/adrmng/resume\\_table\\_ronde.pdf](http://www.sante.dz/adrmng/resume_table_ronde.pdf)
12. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 9 sept 2014 ;83(11) :1022-4.
13. Gallien P, Nicolas B, Guichet A. Le point sur la sclérose en plaques. *Kinésithérapie, la Revue*. mai 2012;12(125):17-22.
14. Pithadia A. Pathogenesis and treatment of multiple sclerosis (MS). *The Internet Journal of Neurology*. 1 janv 2009 ;10.
15. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*. 10 oct 2006 ;67(7) :1242-9.
16. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *The Lancet*. avr 2018;391(10130):1622-36
17. Tian X, Chen C, Ma L, Wei R, Li M, Wang X, et al. Efficacy and safety of rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neuroimmunology*. oct 2020;347:577317.
18. Tourbah A. Utilisation du natalizumab dans la sclérose en plaques : la deuxième révolution thérapeutique. *La Presse Médicale*. janv 2008;37(1):81-4.
19. Cambier J, Masson M, Masson C, Dehen H. *Abrégé de neurologie*. 13<sup>ème</sup> ED Elsevier Masson 2012 p. 269.
20. Alamwiche S, Danziger N. *Neurologie*. 12<sup>ème</sup> ED. Éditions MED-LINE.2012. p137.
21. De Morand. *Pratique de la rééducation neurologique*. Elsevier Masson SAS. 2014.p78
22. Murray TJ. *Multiple sclerosis the history of disease*. NY demos medical publishing 2005.p.13-25
23. Kerschen P. La sclérose en plaques : aperçu historique. *Lett neurol*. 2010 ;14(2) :54-8
24. Fondation Arsep. *Historique de la maladie* [En ligne] [consulté le 26 fév 2020]. Disponible sur :

25. Gonsette R. LA SCLEROSE EN PLAQUES. Maladie, espoirs et réalités. FONDATION CHARCOT édition. 1995. P12
26. Histoire de la sclérose en plaques - Fondation arsep [Internet]. [cité 15 mar 2020].  
Disponible sur: [https://www.arsep.org/library/media/other/docs\\_patients/Histoire-de-la-sep-2012.pdf](https://www.arsep.org/library/media/other/docs_patients/Histoire-de-la-sep-2012.pdf)
27. Définition et chiffres - Fondation arsep [Internet]. [cité 30 mar 2020]. Disponible sur: <https://www.arsep.org/fr/168-d%C3%A9finition%20et%20chiffres.html>
28. La Sclérose en Plaques [Internet]. Fondation Charcot stichting. 2014 [cité 30 mar 2020]. Disponible sur: <https://www.fondation-charcot.org/fr/sclérose-en-plaques-fondation-charcot>
29. Bedrane ZB, Saada M, Mehdi B, Merad A, Allal S, Mrini S, et al. Augmentation de la prévalence de la sclérose en plaques à l'extrême ouest d'Algérie. Revue Neurologique. avr 2019;175:S80.
30. Neurologie C des enseignants de. Neurologie : Réussir les ECNi. Elsevier Health Sciences France ; 2016. p.177.
31. Neurone - Encyclopédie Larousse en ligne [Internet]. [cité 25 fév 2020]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/encyclopedie/animations/Neurone/1100038>
32. Vermersch P. Sclérose en plaques : prévalence de la neurodégénérescence. Pratique Neurologique - FMC. 1 mars 2015 ;6(2) :160-3.
33. GENAIN C.P., CANNELLA B., HAUSER S.L., RAINE C.S. Identification of autoantibodies associated with myelin damage in multiple sclerosis. Nat Med. 1999; 5: 170-5
34. Goodin DS. Multiple Sclerosis and Related Disorders: Handbook of Clinical Neurology. Edinburgh ; New York : Elsevier Science Ltd ; 2014. 736 p.
35. Wilkins A. Progressive multiple sclerosis. Second Edition. Springer international publishing AG. 2018.p.273.
36. Brochet B. Neuropsychiatric symptoms of inflammatory demyelinating diseases. Springer international publishing Switzerland.2015. p.8.
37. Brochet B, Lebrun-Frény C, de Sèze J, Zéphir H, Allart E, Audoin B, et al. Chapitre 1 - Signes et symptômes de la sclérose en plaques. In : Brochet B, Lebrun-Frény C, de Sèze J, Zéphir H, Allart E, Audoin B, et al., éditeurs. La Sclérose en Plaques - Clinique et Thérapeutique. Paris : Elsevier Masson ; 2017. p. 3-78.
38. Coohen JA, Rae-Grant A. Handbook of multiple sclerosis Second Edition. Springer Healthcare Ltd.2012. p.12.

39. Tourbah A. Sclérose en plaques. EMC - Traité de médecine AKOS. janv. 2010 ;5(1) :1-8.
40. Sghaier, Randa. « Caractérisation des activités cytoprotectrices de molécules utilisées dans le traitement de la sclérose en plaques (diméthyle fumarate, monométhyle fumarate, biotine) sur des oligodendrocytes 158N : impact sur le stress oxydant, le statut mitochondrial, le statut lipidique, l'apoptose et l'autophagie ». <http://www.theses.fr>. Thesis, Bourgogne Franche-Comté, 2019. <http://www.theses.fr/2019UBFCK048>.
41. Kwiatkowski A. Actualisation des aspects cliniques et des critères diagnostiques de la sclérose en plaques. Pratique Neurologique - FMC. 1 avr 2019 ;10(2) :118-25.
42. Audrey-Anne FOUCHARD-LECOINTE « Etude observationnelle, en condition de vie réelle, sur l'efficacité et la tolérance des traitements oraux de premières lignes : le teriflunomide et le diméthyl fumarate dans la sclérose en plaques, dans les centres hospitaliers de Blois, Orléans et Tours, 2016. » Université François RABELAIS
43. 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.* 2018;17(2):162-73.
44. Blin, Claire. « Traitement de la sclérose en plaques par le natalizumab : Bilan d'utilisation et évaluation de la qualité de vie des patients au CHU de Nancy ». Other, UHP - Université Henri Poincaré, 2011. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01739022>.
45. Nachar C. Prise en charge de la sclérose en plaques par le médecin généraliste en région Var Est. :65.
46. Fournier, Antoine. « Imagerie par résonance magnétique moléculaire et inflammation des barrières biologiques dans les modèles de sclérose en plaques ». Phdthesis, Normandie Université, 2017. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01870716>.
47. Anne Morand. Pratique de la rééducation neurologique - Anne de Morand - Elsevier-masson - Grand format - Le Hall du Livre NANCY [Internet]. [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: <https://halldulivre.com/livre/9782294744020-pratique-de-la-reeducation-neurologique-anne-de-morand/>
48. Casez O. Place de la ponction lombaire dans la SEP. *La Lettre du neurologue*. Vol XVI. N : 2 ; février 2012.
49. Depaz R, Aboab J, Gout O. Actualités dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de la sclérose en plaques. *La Revue de Médecine Interne*. 1 oct 2013 ;34(10) :628-35.

50. Kesselring J, Kesselring V. Diagnostic de la sclérose en plaques. Forum Med Suisse [Internet]. 26 sept 2001 [cité 6 mars 2020] ; Disponible sur : <https://doi.emh.ch/fms.2001.04284>
51. Les échelles d'évaluation de la SEP - [Internet]. [cité 3 mars 2020]. Disponible sur: [https://nanopdf.com/download/les-echelles-devaluation-de-la-sep\\_pdf](https://nanopdf.com/download/les-echelles-devaluation-de-la-sep_pdf)
52. FDH Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. *Neurology*. 1983;33:1444–52.
53. J.A. Cohen, R.A. Rudick. *Multiple Sclerosis Therapeutics Fourth Edition Edition* CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS NY. 2011. P.91.
54. Neurologie C des enseignants de. *Neurologie : Réussir les ECNi*. Elsevier Health Sciences France ; 2016. p.183.
55. Le Page E, Deburghgraeve V, Veillard D, Edan G. La prise en charge des poussées de sclérose en plaques en 2016. *Pratique Neurologique - FMC*. 1 avr. 2016 ;7(2) :166-73.
56. Papeix C, Lubetzki C, Lyon-Caen O. Traitements actuels de la sclérose en plaques. *La Presse Médicale*. 1 mars 2010 ;39(3) :381-8.
57. Clanet M. Comment je traite une sclérose en plaques ? *Pratique Neurologique - FMC*. 1 avr 2010 ;1(2) :87-92.
58. Bonvin A, Leon CB, Calvet P, Laborde C, Vukusic S, Aulagner G. Traitement de la sclérose en plaques. In : *Pharmacie Clinique et Thérapeutique* [Internet]. Elsevier ; 2018 [cité 24 oct 2020]. p. 715-733.e1. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294750779000402>
59. Brochet B, Lebrun-Fréney C, de Sèze J, Zéphir H, Allart E, Audoin B, et al. Chapitre 4 - Thérapeutiques et prise en charge de la sclérose en plaques. In : Brochet B, Lebrun-Fréney C, de Sèze J, Zéphir H, Allart E, Audoin B, et al., éditeurs. *La Sclérose en Plaques - Clinique et Thérapeutique* [Internet]. Paris : Elsevier Masson ; 2017 [cité 26 févr 2020]. p. 145-216. Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294750205000168>
60. Tourbah A. Utilisation du natalizumab dans la sclérose en plaques : la deuxième révolution thérapeutique. *La Presse Médicale*. janv 2008;37(1):81-4.
61. Lévy-Chavagnat D. Traitement de fond de la SEP, des acquis solides. *Actualités pharmaceutiques* 2011 ; 50 (510):17-20.

62. Rajhi MA. La sclérose en plaques : physiopathologie, thérapeutiques actuelles et futures. 6 juill 2015 ; 198. Grenoble : Université Joseph Fourier.
63. Awad A, Stüve O. Review: Cyclophosphamide in multiple sclerosis: scientific rationale, history and novel treatment paradigms. *Ther Adv Neurol Disord*. nov 2009;2(6):357-68.
64. Debouverie, M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S et al. Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Lorraine, Eastern France. *Mult Scler* 2007;13:962-967
65. Guarnera C, Bramanti P, Mazzon E. Alemtuzumab: a review of efficacy and risks in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *TCRM*. juill 2017; Volume 13:871 9.
66. Michel L. Mécanismes immunologiques des traitements de fond de la sclérose en plaques. *Pratique Neurologique - FMC*. avr 2016;7(2):159-65.
67. Lanzillo R, Carotenuto A, Moccia M, Saccà F, Russo CV, Massarelli M, et al. A longitudinal real-life comparison study of natalizumab and fingolimod. *Acta Neurol Scand*. 2017 Sep; 136(3): 217–22.
68. Edan G, Le Page E. Induction therapy for patients with multiple sclerosis: why? When? How? *CNS Drugs*. juin 2013;27(6):403-9.
69. Pharmacie Clinique et thérapeutique, 4<sup>ème</sup> édition 2019, chapitre traitement de la sclérose en plaque Page [745-730]
70. Unsp. Définition du biomédicament [En ligne] .2016 [consulté le 28/12/2019]. Disponible sur : [http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/Concours/2016/Barata%20et%20Broutin\\_Tours\\_Les%20biom%C3%A9dicaments%5BTEXTE%5D/co/2\\_2.html](http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/Concours/2016/Barata%20et%20Broutin_Tours_Les%20biom%C3%A9dicaments%5BTEXTE%5D/co/2_2.html)
71. Vidal. Bio-médicaments immunomodulateurs (et autres anticorps et protéines de fusion) [En ligne]. [Mis à jour le 17 /09/2020 ; consulté le 24/02/2020]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/recommandations/4042/biomedicaments\\_immunomodulateurs\\_et\\_autres\\_anticorps\\_et\\_proteines\\_de\\_fusion/prise\\_en\\_charge/](https://www.vidal.fr/recommandations/4042/biomedicaments_immunomodulateurs_et_autres_anticorps_et_proteines_de_fusion/prise_en_charge/)
72. Bouzid K, Bedairia N, Marty M. Therapeutic monoclonal antibodies in oncology. *Pathol Biol* [En ligne] 2012 Aug [consulté le 20/02/2020]; 60 (4); [6 pages]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22863361/>
73. Gray WJ, Sachin R shah. Epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Phco* [En ligne]. 2008 Jun [consulté le 05/01/2020] ; 28(6) : [13 pages]. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18503402/>

74. Androdias G, Vukusic S. Comment je gère un traitement par natalizumab au-delà de la 24e cure. *Pratique Neurologique - FMC*. sept 2015;6(3):181-7.
75. Notice : information du patient, TYSABRI® (natalizumab). Disponible sur : [www.Tysabri.com](http://www.Tysabri.com)
76. Brochet B, Lebrun-Frénay C, Sèze PJ, Zéphir H. La sclérose en plaques –clinique et thérapeutique. Issy-Les-Moulineaux :Elsevier Masson ; 2017.p.166-172.
77. Natalizumab (TYSABRI®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique- Aout 2020][Internet].[cité 30 sep 2020]. Disponible sur : [https://acthera.univ-lille.fr/co/Natalizumab\\_TYSABRIJ\\_.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/Natalizumab_TYSABRIJ_.html)
78. Vidal. TYSABRI® 300 mg sol diluer p perf, Pharmacocinétique. [En ligne]. [Mis à jour le 29/05/2020 ; consulté le 19 /11/2019]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/tysabri-76090-pharmacocinetique.htm>
79. ansm. Rep-notice TYSABRI® [En ligne]; mis à jour 2017 [consulté en 2020]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/content/download/12064/144005/version/1/file/lp080502\\_rcp-notice.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/12064/144005/version/1/file/lp080502_rcp-notice.pdf)
80. rtu-rituximab-pti. Annexe I, caractéristiques du produit : MabThera[En ligne]. 2019 [consulté en 2020]. Disponible sur :<https://rtu-rituximab-pti.com/Documents/RCP%20MABTHERA.pdf>

## Résumé :

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique et auto-immune qui touche le système nerveux central. Elle constitue la première cause de handicap neurologique non traumatique de l'adulte jeune, avec une nette prédominance féminine.

L'identification des populations de cellules immunitaires impliquées dans les phénomènes inflammatoires de la SEP a permis l'émergence de thérapies à base des anticorps monoclonaux. Le natalizumab, et le rituximab sont deux biothérapies utilisées en deuxième intention dans le traitement de la SEP ; le premier a révolutionné le traitement de la SEP par son efficacité remarquable sur la réduction des taux de poussées et du risque d'aggravation du handicap ; mais son action à long terme demeure inconnue. Le second, bien qu'il ne soit pas approuvé pour la SEP, il est assez souvent utilisé en dehors des indications de l'étiquette.

Les deux principaux objectifs de ce travail sont d'évaluer :

- d'une part, l'efficacité et la sécurité du natalizumab à long terme.
- d'autre part, l'efficacité et la sécurité du rituximab en tant qu'alternative thérapeutique dans le traitement de la SEP.

Notre travail a consisté à passer en revues les études évaluant les deux profils d'efficacité et de sécurité de ces deux biothérapies, soutenu par une étude de quatre cas cliniques au niveau du service de neurologie du CHU de Tizi-Ouzou.

Notre étude montre que le natalizumab reste efficace sur l'activité de la maladie et cela sur le long terme et pourrait prévenir la survenue d'un handicap important. Cependant le traitement à long terme est associé au fort risque de LEMP.

Quant au rituximab, les données de notre étude sont plutôt favorables, soit en termes d'efficacité ou de sécurité.

**Mots clés :** sclérose en plaques, natalizumab, rituximab, sécurité, efficacité

## Abstract:

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory and autoimmune disease that affects the central nervous system. It is the leading cause of non-traumatic neurological disability in young adults, with a clear predominance of women.

The identification of immune cell populations involved in the inflammatory phenomena of MS has enabled the emergence of targeted therapies, in particular monoclonal antibodies. Natalizumab and rituximab are two second-line biotherapies used in the treatment of MS; the first has revolutionised the treatment of MS through its remarkable efficacy in reducing relapse rates and the risk of worsening disability, but its long-term action remains unknown. The second, although not approved for MS, is quite often used off-label.

The two main objectives of this work are to evaluate:

- Firstly, the effectiveness and safety of natalizumab in the long term.
- Secondly, the efficacy and safety of rituximab as a therapeutic alternative in the treatment of MS.

Our work consisted in reviewing the studies evaluating the two efficacy and safety profiles of these two biotherapies, supported by a study of four clinical cases in the neurology department of the UHC of Tizi-Ouzou.

Our study shows that natalizumab remains effective on the activity of the disease over the long term and could prevent the onset of significant disability. However, long-term treatment is associated with a high risk of PML.

As for rituximab, the data from our study are rather favourable, either in terms of efficacy or safety.

**Key words:** multiple sclerosis, natalizumab, rituximab, security, efficacy