

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي  
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد  
كلية الطب  
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR  
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

## UTILISATION DU NATALIZUMAB DANS LA FORME AGRESSIVE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES

Présenté par : BAGUI Zineddine  
DAHNOUN Badreddine Yacine

*Soutenu le 13/10/2020*

Le Jury :

Président :

Dr. Chiali Naziha Maitre de conférences « B » Neurophysiologie

Membres :

Dr. Abbad Sarra Maitre de conférences en Génie pharmaceutique

Dr. Kharraf Yamna Maitre de conférences B en Histo-embryologie et génétique clinique

Dr. Rahmoun Lila Maitre assistante en Biophysique

Encadreur

Pr. BEDRANE -BARKA Zahira

Maitre de conférences « A » neurologie

Année universitaire : 2019-2020

## Remerciement

En préambule à ce mémoire nous remerciant ALLAH qui nous a donné la patience et le courage durant ces longues années d'étude.

A notre encadrante Pr. BEDRANE -BARKA Zahira Maitre de conférences A neurologie :

Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs. Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération. Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

A notre présidente de jury Dr. CHIALI Naziha Maitre de conférences B en Neurophysiologie :

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faite en acceptant de juger ce mémoire de Fin d'étude. Votre compétence et votre gentillesse ont toujours suscité grande estime. Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

Aux Dr. KHARRAF Yamna Maitre de conférences B en Histo-embryologie et génétique clinique Dr. RAHMOUN Lila Maitre assistante en Biophysique, Dr. ABBAD Sarra Maitre de conférences en Génie pharmaceutique, membres de jury :

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faite en acceptant de siéger parmi notre jury de mémoire de Fin d'étude. Nous sommes très reconnaissants de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail. Veuillez croire, chère maître, à l'assurance de notre respect et notre considération.

## Dédicace

Je dédie ce modeste travail

A Ma chère mère que je ne cesse de remercier pour tout ce qu'elle m'a donné. Qui m'a soutenu dès ma 1<sup>ère</sup> année jusqu'à la dernière année de mon cursus et a fait de moi l'homme que je suis aujourd'hui

Mon Cher père, qui a toujours cru en moi et a mis à ma disposition tous les moyens nécessaires pour que je réussisse dans mes études.

Que dieu la récompense pour tous ces bienfaits.

A ma chère sœur pour sa patience et son aide qui m'a permis d'atteindre cette étape de ma vie

A mes grands-pères (lah yerhamhoum)

A mes grands-mères

A toute ma famille.

A mes proches amis : Karim, Yahya ; Abdelhamid ; yassine ; oussama, Sofiane ; ; Adil ; Djalal ; Khaled ; aymen ; établissement A28 ; staff de la pharmacie beghdadi ; aux nuits

blanches ; lamia

A mon binôme BAGUI Zineddine et sa famille.

A tous ceux qui me sont chères.

A tous ceux qui m'aiment.

A tous ceux que j'aime.

Que dieu les garde tous et les protège.

Yacine

## Dédicace

Je dédie ce modeste travail

A mes chers parents

Aucune dédicace ne peut exprimer mon respect, mon amour éternel, ma reconnaissance et ma considération pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien être.

Merci pour votre soutien, votre dévouement et de m'avoir encouragé sans cesse pendant toute ma vie et plus particulièrement pendant toutes ces années d'études médicales.

Un immense merci, que Dieu vous garde pour moi.

A mon très cher frère : AbdelKhalek

A mes très chères sœurs : Anissa et Ahlem.

A mes chers amis pour votre générosité et votre soutien inconditionnel tout au long de mon cursus pendant les moments les plus dures.

A mon binôme Dahnoun Yassine et toute sa famille, pour son dévouement et sa bonne humeur.

*Et à tout, qui m'aime, et qui me souhaite le bonheur.*

Zineddine

## TABLE DE MATIERES

### INTRODUCTION

### PARTIE THEORIQUE

LA SCLEROSE EN PLAQUES.....	4
II.1. Définition.....	4
II.2. Epidémiologie.....	5
II.3. Etiologies.....	6
II.4. Physiopathologie.....	7
II.5. Anatomopathologie.....	8
II.6. Le diagnostic de SEP.....	9
II. 6. 1. Clinique.....	9
II. 6. 2. Paraclinique.....	9
II. 6. 3. Le syndrome clinique isolé.....	12
II. 7. Evolution.....	14
II. 8. Traitement.....	15
II. 8 .1. Traitement des poussées.....	15
II. 8 .2. Traitement de fond.....	15
II. 8. 3. Traitement symptomatique.....	16
LE NATALIZUMAB.....	17
III. 1. Historique.....	17
III. 2. Composition et présentation.....	20
III. 2. 1. Classification ATC.....	20
III. 2. 2. Composition.....	20
III. 3. Indication.....	21
III. 4. Pharmacocinétique.....	21
III. 5. Pharmacodynamique.....	22
III. 6. Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).....	25
III.7. Tolérance et effets indésirables.....	25
III.8. Instauration du traitement et bilan immunologique .....	27
III.8.1. Paramètres cliniques.....	27

III.8.2. Paramètres de laboratoire.....	28
III.9. Condition d'utilisation du natalizumab.....	29
III.10. Posologie.....	29
III.11. Administration du natalizumab.....	30
III.12. Conservation du natalizumab.....	30
III.12.1. Flacon non ouvert.....	30
III.12.2. Solution diluée.....	31
III.13. Modalité, manipulation et élimination.....	31
III.14. Natalizumab et grossesse.....	32
III.15. Développement d'une leuco-encéphalopathie multifocale progressive consécutif au traitement par le natalizumab.....	33
<b>PARTIE PRATIQUE</b>	
IV.1. Introduction :.....	36
IV.2. Matériels et méthodes.....	36
IV.2.1 Justificatif et objectif de l'étude.....	36
IV.2.2. Type d'étude.....	36
IV.2.3. Population d'étude.....	37
IV.2.4. Critères d'inclusion.....	37
IV.2.5. Recueil de données.....	37
IV.2.6. Données recueillies.....	37
IV.3. Résultats :.....	37
IV.3.1. Répartition des cas selon le sexe :.....	37
IV.3.2. Répartition des cas selon le traitement de fond avant le Tysabri.....	38
IV.3.3. Répartition des cas selon indication du traitement.....	39
IV.3.4. Taux annuel de poussées avant le Tysabri.....	40
IV.3.5. Taux de poussées à 1 an et 2 ans de traitement.....	41
IV.3.6. Répartition des cas selon le score EDSS :.....	41
IV.3.7. Répartition des cas selon la diminution des lésions à l'IRM.....	44
IV.3.8. Répartition des cas selon la LEMP.....	45
IV.4. Discussion.....	46
IV.5. Limites et perspectives.....	49
IV.6. Conclusion.....	49
ANNEXES.....	50
REFERENCES.....	65



## LISTE DES FIGURES

Figure 1: Altération de la myéline dans la sclérose en plaques.....	4
Figure 2: Prévalence de la SEP dans le monde .....	6
Figure 3 : Physiopathologie de la sclérose en plaques.....	8
Figure 4 : Imagerie cérébrale dans la sclérose en plaques .....	10
Figure 5 : Arbre décisionnel devant un syndrome clinique isolé à IRM normale.....	12
Figure 6: Différentes formes de la SEP.....	14
Figure 7 : Chronologie des principales étapes du natalizumab.....	18
Figure 8 : Mécanisme d'action du natalizumab.....	24
Figure 9 : Répartition selon le sexe.....	38
Figure 10: Répartition selon le traitement de fond avant le tysabri. ....	39
Figure 11 : Répartition des cas selon l'indication du traitement.....	39
Figure 12: Répartition selon le taux annuel de poussées avant le Tysabri.....	40
Figure 13: Répartition selon le taux de poussées après le Tysabri.....	41
Figure 14 : EDSS à une année de traitement.....	42
Figure 15 : Répartition selon le score EDSS à deux ans de traitement.....	43
Figure 16 : Répartition des cas selon les lésions à l'IRM. ....	44
Figure 17 : LEMP et patients sous Natalizumab.....	45

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Lésions périventriculaires. ....	11
Tableau II : Les critères de McDonald 2017 pour le diagnostic de la sclérose en plaques chez les patients présentant une crise au début.....	13
Tableau III: Présentation. ....	20
Tableau IV: Conditionnement du Tysabri.....	20
Tableau V : Fréquence et pourcentage selon le sexe.....	38
Tableau VI : Fréquence et pourcentage selon l'indication du traitement.....	40
Tableau VII : EDSS à une année de traitement.....	41
Tableau VIII : EDSS à deux ans de traitement. ....	42
Tableau IX : Fréquence et pourcentage selon la variation des lésions sur IRM. ....	44
Tableau X : LEMP et patients sous Natalizumab.....	45

## LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : L'acide désoxyribonucléique  
AMM : autorisation de mise sur le marché  
Anti-JC : anticorps anti-virus JC  
BHE : barrière hémato encéphalique  
BOC : bande Oligo clonale  
CD4 : cluster de différenciation 4  
CD8 : cluster de différenciation 8  
CHU : centre hospitalo-universitaire  
COVID: Coronavirus Disease  
COVID-19: Coronavirus Disease 2019  
DCI : Dénomination commune internationale  
EAE : encéphalo- myélite auto-immune expérimentale  
EDSS : Expanded Disability Status Scale  
EI : événement indésirable  
ET : élimination totale  
FDA : Food and Drug administration  
FNS : formule de numération sanguine  
GD+ à IRM : gadolinium positif à Imagerie par résonance magnétique  
IDR : L'intradermoréaction à la tuberculine  
IGG : immunoglobulines G  
IGM : immunoglobulines M  
INF $\beta$  : Interféron bêta  
INF $\beta$ -1a : Interféron bêta-1a  
IPER : Institut Portuaire d'Enseignement et de Recherche  
IRM : Imagerie par résonance magnétique  
IV : intraveineuse  
JCV : virus JC  
LCR : liquide céphalo-rachidien  
LEMP : leuco encéphalopathie multifocale  
LT : lymphocytes T  
NTZ : natalizumab  
OFSEP : Observatoire Français de la Sclérose en Plaques

RR : récurrente rémittente

SCI : syndrome clinique isolé

SEP : sclérose en plaque

SEP-RR : sclérose en plaque récurrente rémittente

SFSEP : Société Francophone de la Sclérose en Plaque

SNC : système nerveux central

T1 : temps 1

T2 : temps 2

VCAM1 : vascular Cell adhesion molecules 1

VIH : Le virus de l'immunodéficience humaine

VLA: very late antigen

MACDP: Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program

TPER : Tysabri Pregnancy Exposure Registry

DIS : Diffusion de lésions dans l'espace

DIT : Diffusion de lésions dans le temps

MC : Maladie de Crohn

# INTRODUCTION

## INTRODUCTION

La neurologie est une discipline qui s'intéresse aux maladies du système nerveux central et du système nerveux périphérique.

Guillaume Duchenne (1806-1875) et Jean-Martin Charcot (1825-1893) sont considérés comme les fondateurs de la neurologie.[1]

Le neurologue traite ainsi de très nombreuses pathologies, qu'elles soient physiologiques (cancer du cerveau, pathologies neuromusculaires, etc.) ou infectieuses (méningite, encéphalite, etc.). Il s'occupe également des maladies neurodégénératives, comme la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaque ou de Parkinson. Il est donc amené à soigner des patients de tous les âges.

La sclérose en plaques est une maladie neurodégénérative, auto-immune et inflammatoire chronique. C'est la première cause de handicap moteur acquis chez adulte jeune. Son traitement repose sur un arsenal thérapeutique varié, il repose essentiellement sur les immunomodulateurs tel que les interférons, les anticorps monoclonaux tel que le natalizumab et les immunosuppresseurs. Le natalizumab est un médicament qui a révolutionné la neurologie du fait de son efficacité pour le traitement de la sclérose en plaque en agissant sur les formes actives qui se définissent par une augmentation du nombre de poussées et de la charge lésionnelle à l'IRM. Son action permet de diminuer le degré d'handicap et des lésions sur l'IRM.

Son effet indésirable majeur est la leuco encéphalopathie multifocale qui se développe lorsqu'il est pris à long terme.

**PARTIE  
THEORIQUE**

## LA SCLEROSE EN PLAQUES

### II.1. Définition

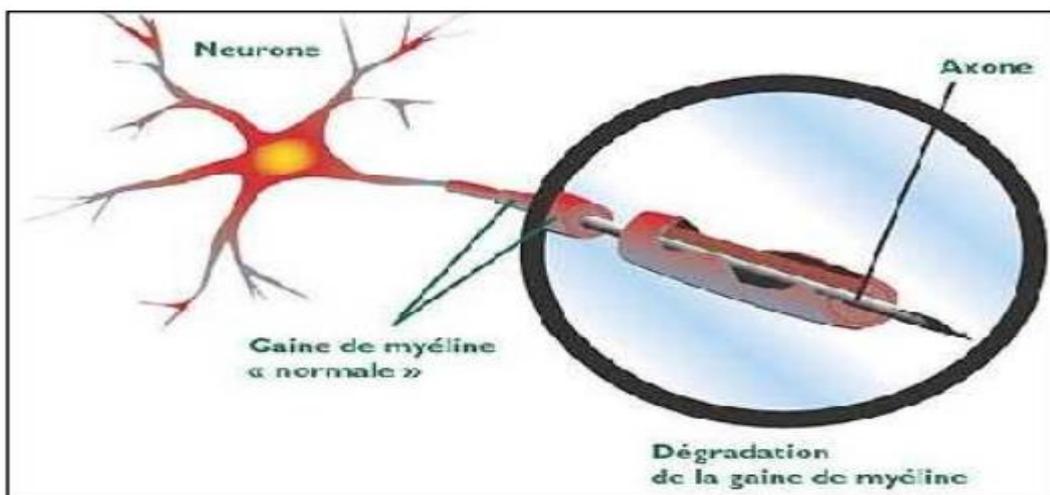
La SEP est une maladie neurodégénérative démyélinisante inflammatoire atteignant la substance blanche du système nerveux central (SNC) associée à une atteinte de la substance grise.

C'est la 1<sup>ère</sup> cause de handicap moteur acquis chez l'adulte jeune. Elle se caractérise par une destruction, à certains endroits (plaques), de la gaine de myéline (gaine de fibres nerveuses qui protège les axones des neurones au niveau de l'encéphale et de la moelle épinière) par suite à un déséquilibre immunitaire. Cette myéline est alors remplacée par un tissu cicatriciel (sclérose). Les impulsions des nerfs sont ralenties, parfois même interrompues [2, 3].

Elle se manifeste par des signes moteurs et sensitifs, des troubles de l'équilibre, des signes visuels ou cognitifs, qui résultent de la variation de la localisation des plaques.

Son évolution est imprévisible et marquée par des accès d'épisodes aigus appelés poussées, puis un mode progressif.

La prise en charge de la SEP est multidisciplinaire. Elle repose sur le traitement des poussées associé au traitement de fond pour empêcher la progression du handicap et l'augmentation de la charge lésionnelle à l'IRM cérébrale et un traitement symptomatique pour améliorer la qualité de vie des patients.



**Figure 1:** Altération de la myéline dans la sclérose en plaques.[4]

La SEP se manifeste par une réaction auto-immune inappropriée, sous l'action des cellules lymphocyte T (CD4), lymphocyte B, macrophage) et des anticorps (IgM, IgG), cette action permet de détruire la myéline comme s'il s'agit d'un corps étranger, celle-ci provoque une inflammation qui joue un rôle majeur dans la survenue des événements cliniques [5].

Le nombre, l'étendue et la fréquence d'apparition de ces plaques de démyélinisation varient d'une personne à l'autre et influencent l'évolution de la maladie. La notion de dissémination des lésions dans le temps et dans l'espace est fondamentale car ces lésions ont pour conséquence d'altérer la conduction des messages nerveux [6]

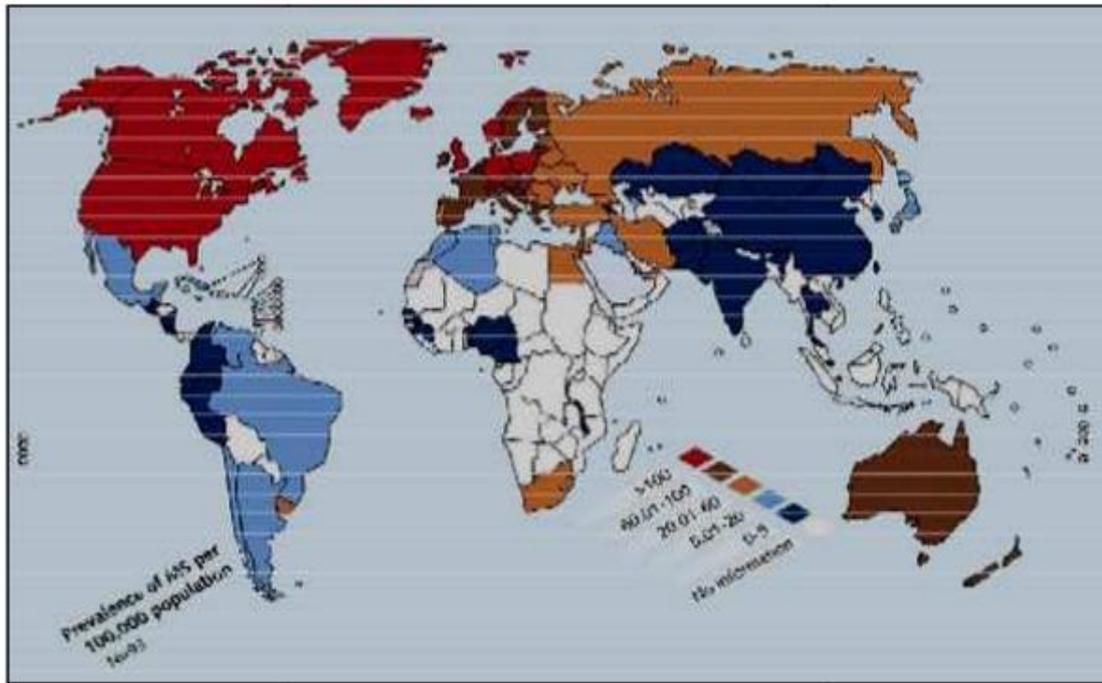
La SEP commence chez 85% à 90% des patients par des symptômes récurrents et rémittents localisés dans le cerveau, le nerf optique ou la moelle épinière. Les symptômes montrent une corrélation avec la formation de lésions cicatricielles gliales ou plaques dans le SNC, après des poussées de démyélinisation inflammatoire. [7]

## II. 2. Epidémiologie :

Le nombre de sujets atteints de SEP dans le monde est estimé à 2 à 2,5 millions. La répartition de la SEP à travers le monde n'est pas uniforme (figure 02), sa prévalence décroît schématiquement en fonction d'un gradient nord-sud dans l'hémisphère nord.

On distingue ainsi trois zones de prévalence [7, 8] :

- Une zone de forte prévalence (dite aussi zone à haut risque), 30 à 80/100.000 : Europe du nord, le nord des États Unis, le nord du Canada, Israël, le sud de la Nouvelle Zélande, le sud-est de l'Australie et l'est de la Russie.
- Une zone de moyenne prévalence (entre 10 et 30 pour 100.000) : Le Sud de l'Europe, le sud d'États Unis, la plus grande partie de l'Australie, l'Afrique du sud, le sud du bassin méditerranéen, la Sibérie, l'Ukraine et une grande partie de l'Amérique latine.
- Une zone de faible prévalence, inférieure à 5/100.000 : plus au Sud Asie (Japon, Chine) et l'Afrique noire. Cette variabilité semble être liée à la latitude [10].
- En Algérie, la prévalence de la maladie est en augmentation continue depuis la première étude de Boukhlife et chaouch en 1983, qui indique l'atteinte de 8,9/100 000 habitants. Les études publiées entre 2005 et 2012 Draï et Arezki [2], déclarent une prévalence nettement augmentée (20,1/100000). A Tlemcen, elle est de 41,5/100000 en 2018. [11]



**Figure 2:** Prévalence de la SEP dans le monde.[9]

### II.3. Etiologies

La SEP est une maladie multifactorielle, elle résulte de l'association de facteurs des facteurs géographiques, génétiques et environnementaux.

#### 1- Facteurs génétiques

Une association entre la SEP et la région HLA localisée sur le chromosome 6 est connue depuis plus de 30 ans. L'association entre la SEP et le système HLA classe II et notamment l'association avec HLA DR 15 a été établie. [15]

#### 2-Facteurs environnementaux

-**L'infection primaire par « Epstein-Barr Virus » (EBV).** Des études ont montré que plus le taux des anticorps anti-EBV est élevé plus le risque de développer la SEP est élevé.

-**La carence en vitamine D :** Le taux plasmatique de la vitamine D est effondré chez les patients atteints de SEP et est corrélé au handicap de façon significative [16]

- **Le tabac :** il existe une augmentation significative du risque de survenue de cette pathologie chez les fumeurs actifs et passifs.

-**L'obésité et les surpoids :** l'obésité crée l'environnement optimal pour les maladies auto-immunes

**II.4. Physiopathologie**

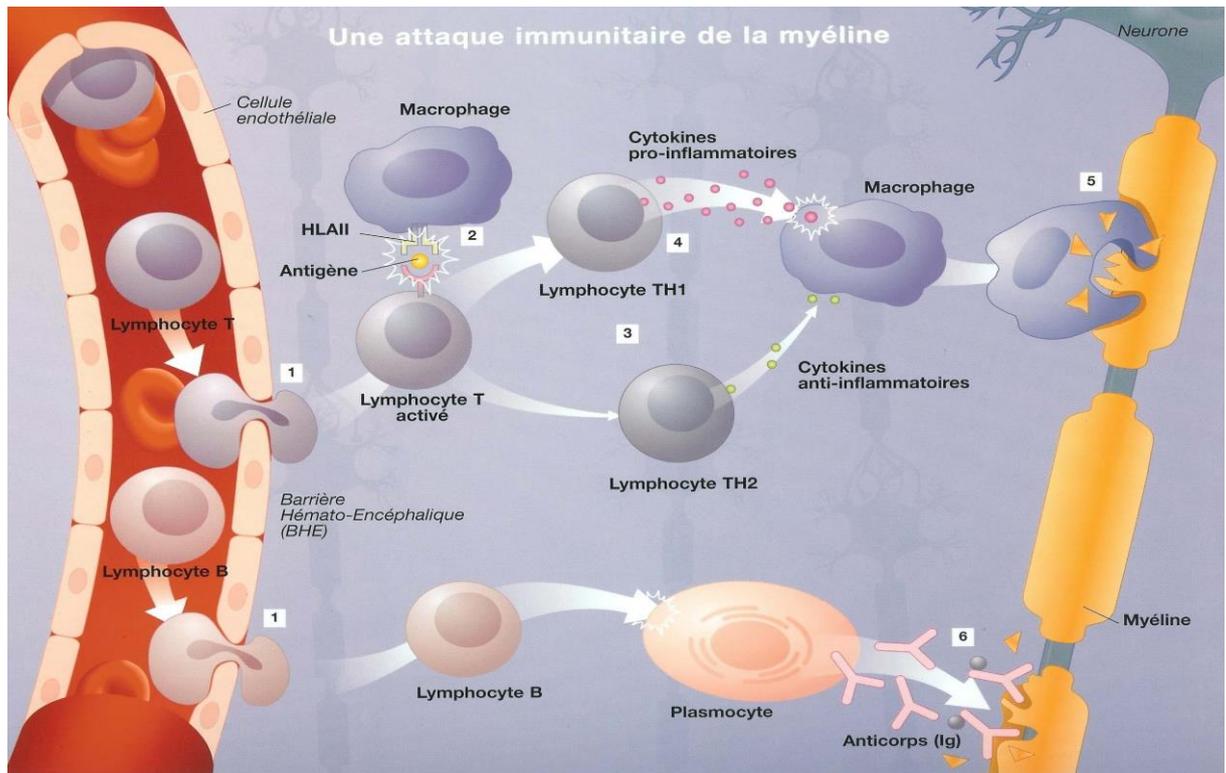
La SEP est due à la destruction de la myéline qui entraîne l'apparition de plaques de démyélinisation au niveau de la substance blanche et la substance grise. Ce phénomène est entraîné une altération de la conduction nerveuse. La physiopathologie de la SEP reste encore incomplètement connue.

La barrière hémato-encéphalique (BHE) est une barrière virtuelle qui sépare les espaces liquidiens à savoir le LCR et le sang. Elle est composée de cellules endothéliales reliées entre elles par des jonctions bien serrées. A l'état normal, elle sélectionne le passage de certaines cellules et molécules thérapeutiques (tel que les antibiotiques).

La SEP est une maladie auto immune, la myéline est considérée e comme un corps étranger : c'est un auto antigène. Lors d'une poussée, la BHE est rompue et permet le passage des Lymphocytes T(LcT) impliquant l'interaction des molécules d'adhésion présentes à la surface des lymphocytes et des cellules de l'endothélium vasculaire. Les LcT circulants sont ralentis sous des sélectines, formant un lien faible avec les cellules endothéliales.

Ce lien est renforcé par l'interaction de molécules d'adhérence intracellulaires (ICAM-1) et vasculaire (VCAM-1) avec les antigènes associés aux LcT (LFA-1 et VLA-4) dont l'expression à la surface des cellules activées est augmentée. Les LcT peuvent ainsi traverser l'endothélium et atteindre le parenchyme cérébral sous l'action de chimiokines. En fonction du type de chimiokines, tel ou tel type cellulaire sera recruté pour traverser la BHE.

Au niveau du SNC, la présence d'auto-antigènes, entraîne la réactivation cellulaire en particulier les LcT. Ceux-ci entraîne la libération d'une réaction immunitaire responsable d'une inflammation importante ,de dommage neuronaux et du développement de la plasticité neuronale(sclérose). Cette cascade d'événements est responsable des signes cliniques de la SEP [12].



**Figure3** : Physiopathologie de la SEP

## II.5. Anatomopathologie

L'examen macroscopique du système nerveux central montre de multiples plaques, correspondant aux lésions inflammatoires démyélinisées disséminées.

Les plaques précoces, correspondent à une inflammation avec œdème, altération de la barrière hémato-méningée, une réduction de la densité myélinique.[13].

La plaque chronique typique est une lésion bien limitée, avec destruction des gaines de myéline, la démyélinisation peut être synchrone ou hétérogène selon que la lésion soit aiguë ou bien chronique active. L'atteinte secondaire progressive correspondrait plus à un phénomène de dégénérescence responsable de la perte axonale, mais des travaux récents évoquent également un processus inflammatoire à ce stade [14]

Au niveau du cerveau, les lésions de démyélinisation siègent dans le corps calleux, la région peri-ventriculaire, le centre ovale, la calotte du tronc cérébral, les hémisphères cérébelleux ainsi que les nerfs optiques. Au niveau de la moelle, les lésions siègent dans cordons antéro-latéraux et postérieurs.

## II.6. Le diagnostic de SEP

### II.6.1. Clinique

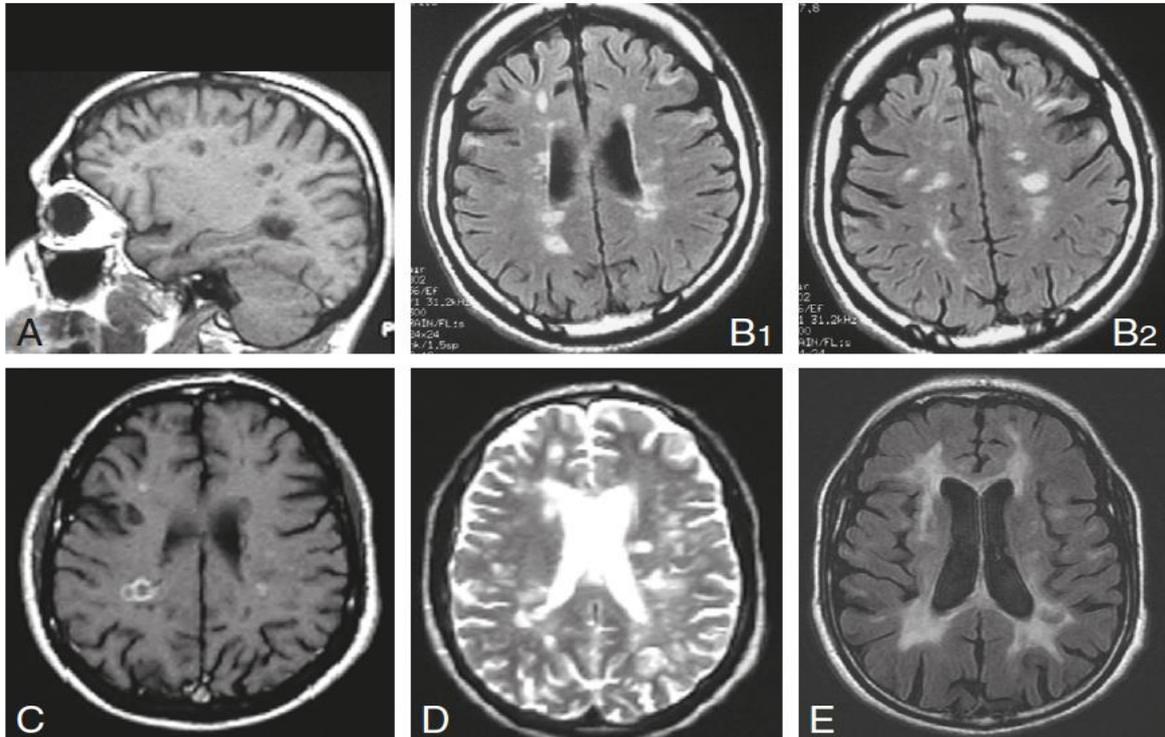
Le tableau clinique est polymorphe, la SEP se manifeste par les signes suivants :

- **Névrite optique rétrobulbaire (NORB)** : Baisse d'acuité visuelle subaiguë sur quelques heures associées à une douleur périorbitaire dans 80 % des cas, favorisée par la mobilisation des globes oculaires
- **Atteinte motrice** : paralysie aux 2 ou aux 4 membres syndrome pyramidal
- **Syndrome cérébelleux** avec troubles de la marche, de l'équilibre et de la coordination des mouvements
- **Atteinte sensitive** superficielle et profonde
- **Atteinte du tronc cérébral** : paralysie des nerfs crâniens (oculomoteur commun, externe, pathétique, trijumeau, facial)
- **Atteinte cognitive** : Tendance *euphorique* paradoxale (moria), *Dépression* +++ (surtout au début), parfois hystérie, troubles de l'attention et de la mémoire
- **Les troubles sphinctériens** : mictions impérieuses, fuites urinaires, dysurie, rétention urinaire, Constipation
- **Les troubles Sexuels** : impuissance chez l'homme et frigidité chez la femme
- **Autres signes** : Epilepsie et la fatigue

### II.6.2. Para clinique

-**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 [17].

L'IRM pratiquée est encéphalique et médullaire et sera ainsi effectué dès le premier évènement clinique, sans attendre la survenue d'une seconde poussée, pour affirmer la dissémination temporelle.



**Figure 4 :** Imagerie cérébrale dans la sclérose en plaques. [19]

- Les lésions apparaissent sous la forme d'hypersignaux de la substance blanche sur les séquences pondérées en T2 et FLAIR ; localisées dans la substance blanche périventriculaire, le tronc cérébral, les nerfs optiques et le corps calleux [18]

Toutes les lésions visualisées n'ont pas forcément une expression clinique, ce qui peut permettre dans le cas de signe neurologique isolé d'obtenir le critère de dissémination spatiale. La dissémination temporelle des lésions est quand a-t-elle recherchée en T1, après injection de gadolinium (Gd).

L'existence d'un rehaussement du signal traduit l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique et donc la constitution de lésions inflammatoires récentes. Celles-ci peuvent donc coexister avec des lésions anciennes confirmant un processus étalé dans le temps. Cet examen met en évidence à la fois leur dissémination spatiale et temporelle.

**-Comment est mise en évidence une nouvelle anomalie » radiologique ?**

Les lésions cérébrales objectivées à l'IRM peuvent fournir une preuve de dissémination des lésions dans le temps et l'espace. Il a été convenu que des critères stricts pour l'IRM doivent être suivis lors du diagnostic de SEP. Les critères issus des études de Barkhof et al [24] et Tintoré et al [29] nécessitent des preuves d'au moins trois des quatre éléments suivants :

- Une lésion rehaussant le gadolinium ou neuf T2 hyperintense lésions en l'absence de lésions rehaussant le gadolinium
- Au moins une lésion infra-tentorielle
- Au moins une lésion juxta-cortical (c'est-à-dire impliquant les fibres u sous- corticales)
- Au moins trois lésions périventriculaires (voir tableau 1).

Tableau I : Lésions périventriculaires.

3 critères parmi les 4 suivants :

1 lésion rehaussée par le gadolinium ou 9 lésions sans prise de contraste.

Au moins 1 lésion sous-tentorielle.

Au moins 1 lésion juxta-corticale.

Au moins 3 lésions périventriculaires.

Les lésions mesurent généralement plus de 3 mm de diamètre. Ces critères fournissent un degré acceptable de sensibilité tout en offrant une plus grande spécificité et précision [29] que les critères IRM proposés par Fazekas et al [26, 38] et Paty et al.[39]

**-Etude du liquide cérébro-spinal (LCS)**

Après ponction du LCS, l'isoelectrofocalisation des protéines met en évidence une distribution oligoclonale des immunoglobulines G (Ig G). Une augmentation de l'index Ig G qui est le rapport entre le t.aux d'Ig G dans le plasma et le LCS

**II.6.3. Le Syndrome Clinique Isolé (SCI)**

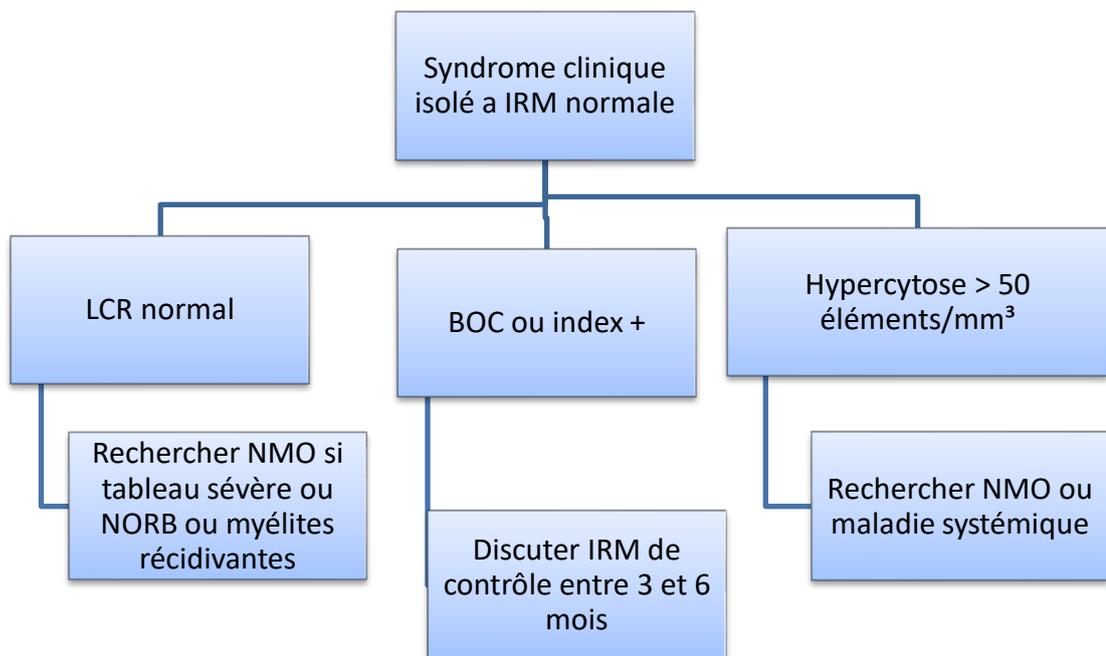
Il s'agit du premier événement clinique apparent évocateur de démyélinisation. Il faut

alors évaluer le risque statistique d'évolution vers une SEP [20] .C'est la première manifestation de la SEP est un SCI dans 85 % des cas

Le SCI est le plus souvent monofocal, affectant les voies longues (46%), le nerf optique. (21%), le tronc cérébral (10%). Il est multifocal dans 23% des cas.

Ces atteintes se traduisent par des symptômes moteurs, sensitifs ou cérébelleux ainsi que des troubles visuels.

Devant un SCI, il est nécessaire d'exclure un autre diagnostic, de démontrer l'existence d'une atteinte lésionnelle sur un site différent (dissémination spatiale) et à un moment différent (dissémination temporelle). Ces trois conditions sont remplies le plus souvent par l'interrogatoire, l'examen clinique et l'IRM.[17, 21]



**Figure 5** : Arbre décisionnel devant un syndrome clinique isolé à IRM normale.[22]

Tableau II : Les critères de McDonald 2017 pour le diagnostic de la sclérose en plaques chez les patients présentant une crise au début. [40]

Presentation Clinique	Données supplémentaires nécessaires pour le diagnostic de SEP
<b>&gt;2 poussées cliniques et preuve clinique objective de &gt;2 lésions</b>	Aucune
<b>&gt;2 poussées cliniques et preuve clinique objective d'une lésion</b>	DIS démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC OU par IRM
<b>1 poussée clinique et preuve clinique objective de &gt;2 lésions</b>	DIT démontrée par une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU BOC spécifiques du LCR
<b>1 poussée clinique et preuve clinique objective d'une lésion</b>	DIS démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC OU par IRM  DIT démontrée par une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU BOC spécifiques du LCR

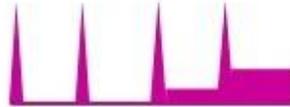
## II.7. Evolution

Différents modes évolutifs sont décrits. [16, 41-43]

La forme rémittente représente 80 % à 85 % des cas et évolue par poussées. La poussée est définie par la survenue de nouveaux symptômes neurologiques durant plus de 24 heures, installés plus d'un mois après le début de la poussée précédente (figure 07).

### • 4 formes cliniques

**Forme récurrente rémittente RR**



**Forme secondairement progressive SP**



**Forme progressive primaire PP**



**Forme progressive avec rechutes PR**



**Figure 6** : Différentes formes de la SEP.

Il y a 4 formes cliniques de SEP.

- **La forme rémittente (SEP-RR)** représente 80 % à 85 % des cas et évolue par poussées -remissions. [16].
- **La forme secondairement progressive (SEP-SP)** : commence par un début récurrent- rémittent puis évolue progressivement vers l'aggravation. [41].
- **La forme progressive primaire (SEP-PP)** : débute d'emblée d'une façon progressive
- **La forme progressive avec rechutes (SEP-PR)** : débute d'une façon progressive et l'évolution est entrecoupée de poussées. [43].
- **La forme active ou agressive** : se définit par un nombre élevé de poussées qui dépasse 2 poussées par an.

## II.8. Traitement

### II.8.1. Traitement des poussées

Repose sur l'administration de glucocorticoïdes en perfusions à raison de 1g de Méthylprednisolone par voie intraveineuse pendant 3 jours ou parfois 5 jours en association avec les adjuvants de la corticothérapie

### II.8.2. Traitement de fond

#### ➤ Traitement de première ligne

-Les immunomodulateurs

#### Les interferons :

Administrés par injections sous-cutanées ou intramusculaires, à des fréquences variables selon les produits, allant d'un jour sur deux à toutes les deux semaines

- 1b : BETAFERON : 0,25 mg tous les 2 jours en SC (SEP-RR, SEP-PS)

- 1a : AVONEX : 30 µg par semaine en IM (SEP-RR)

REBIF : 22 et 44 µg 3 fois par semaine en SC(SEP-RR)

PLEGRIDY 63 µg et 94 µg, 125 µg : 125 µg 1 injection sous-cutanée toutes les 2 semaines (SEP-RR)

30% d'amélioration (nombre de poussées, plaques, handicap)

#### L'acetate de glatiramère:SEP RR

Effet comparable aux interférons

Indication SEP RR ,1 injection SC / jour

#### Diméthylfumarate 120 et 240 mg (Tecfidera®) SEP RR

- Il diminuerait la prolifération des lymphocytes.

#### ➤ Traitement de deuxième ligne

#### Alemtuzumab (Lemtrada®)

-Indications : TRT SEP RR actives

-Posologie :12 mg par jour en 2 cycles - 1 er cycle de 5 jours consécutifs - 2 e cycle de 3 jours consécutifs, 12 mois après - 2 cycles additionnels de 3 jours consécutifs séparés chacun d'au moins 12 mois pourront être réalisés si nécessaire

#### Natalizumab (Tysabri®)

➤ Traitement de troisième ligne

☐ Mitoxantrone (Elsep®, Novantrone®)

-Antinéoplasiques cytostatiques, utilisé en cancérologie

-Recommandée en troisième intention pour les SEP-RR très actives associées à une invalidité d'évolution rapide et en deuxième intention pour les SEP secondairement progressives, lorsque les autres options se sont révélées inefficaces ou contre-indiquées.

### II.8.3. Traitement symptomatique

Ne doit pas être sous-estimé

Spasticité : Baclofène (LIORESAL), Dantrium (DANTROLEN), injections de toxine botulinique (BOTOX)

Douleurs : TEGRETOL, NEURONTIN, TRILEPTAL ; Anti-dépresseurs (amitriptylline)

Troubles psychiques : anti dépresseur et autres

- Traitement de la fatigue : Modafinil (MODIODAL), Amantadine (MANTADIX)
- Troubles de la marche:fampyra(fampridine)
- Mictions impérieuses, incontinence urinaire, anticholinergiques :Oxybutinine (DITROPAN ) ; rétention alpha-bloquants Alfuzosine( XATRAL ),auto-sondages pluriquotidiens, injection dans la vessie de toxine botulinique
- Rééducation fonctionnelle et prise en charge psychologique

**LE NATALIZUMAB****III.1. Historique :**

Le natalizumab a été approuvé par la Food and Drug Administration des États-Unis en 2004, seulement 12 ans après le clonage de sa cible moléculaire. Peu de temps après l'approbation initiale, Le natalizumab a été diagnostiqué comme ayant une leuco encéphalopathie multifocale progressive Après l'examen de sécurité.

Le natalizumab a été suspendu durant l'examen de sécurité et a été réintroduit sur le marché en 2006. Depuis lors, plus de 92 000 patients ont été traités avec le médicament. Des algorithmes de stratification des risques et des stratégies progressives de prise en charge de la leuco encéphalopathie multifocale ont été développés, ce qui facilite une prise de décision plus personnalisée et une utilisation plus sûre du natalizumab. Cet article de synthèse résume l'évolution du natalizumab à partir de la découverte moléculaire cible par l'approbation réglementaire, la suspension volontaire, la ré approbation et l'utilisation clinique.

L'histoire du natalizumab met en évidence à la fois les opportunités et les risques inhérents à une thérapie biologique originale pour une maladie neurologique évolutive. [44-50] La saga du natalizumab est un prototype pour la traduction des nouvelles connaissances biomédicales dans le domaine delà thérapeutique neurologique. Après avoir démontré la preuve du principe, le projet de développement clinique cède rapidement, avec l'approbation du natalizumab (Tysabri) comme nouveau traitement pour la SEP récurrente-rémittente (SEPRR) seulement 12ans après la découverte de la molécule cible du natalizumab.

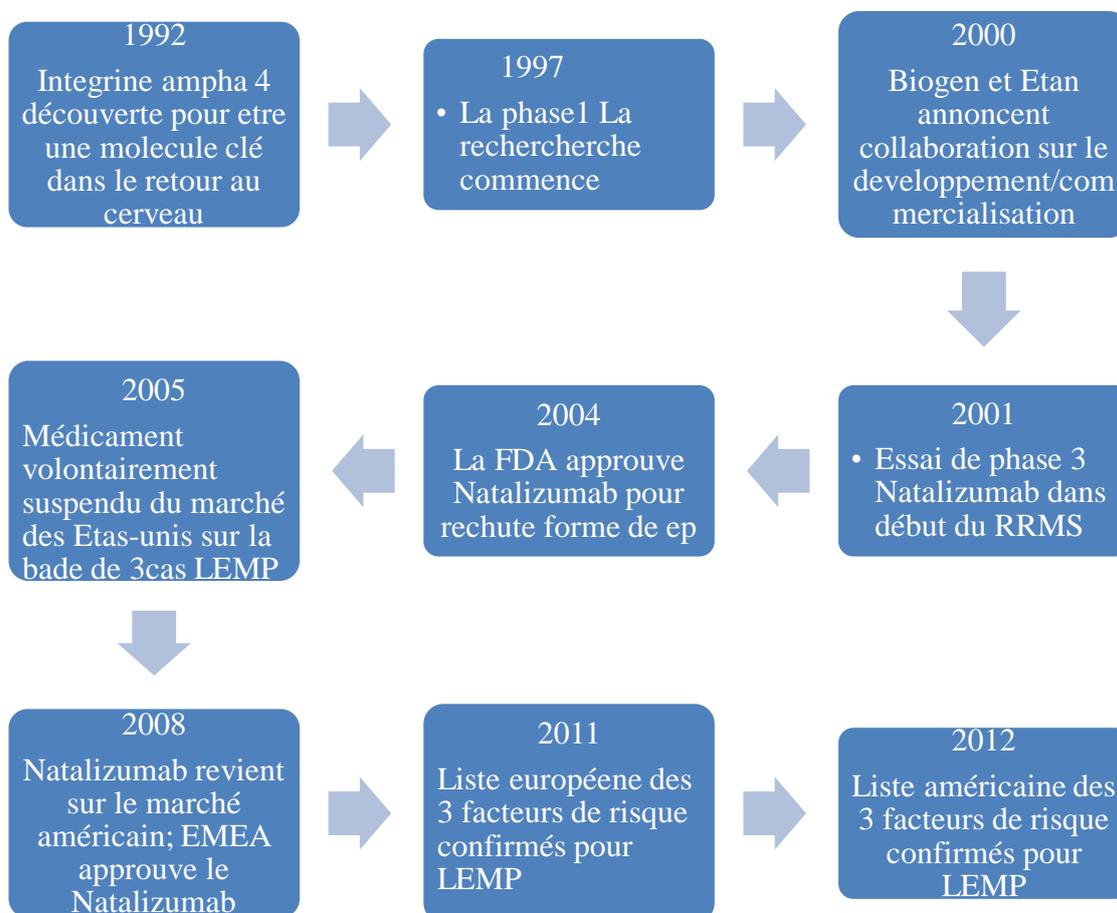
La saga du natalizumab est également un premier exemple de risques imprévus et les défis liés aux progrès thérapeutiques de la médecine. Quelques mois seulement après l'administration américaine des aliments et des médicaments (FDA)approbation de l'homologation du natalizumab, un événement indésirable grave (EI) totalement imprévu leuco multifocale progressive encéphalopathie (LEMP) - a été identifiée comme une complication du traitement par natalizumab chez plusieurs patients de l'étude.[51-53] .

Grâce aux efforts mondiaux de la part des sociétés pharmaceutiques commercialisant le natalizumab (BiogenIdec Inc et Elan Pharmaceuticals Inc), de la communauté universitaire

et des organismes de réglementation, des programmes d'atténuation des risques ont été institués et natalizumab a atteint le risque connu de LEMP.

Cinq ans après l'homologation mondiale du natalizumab, plus de 92 000 patients atteints de SEP ont été traités. Au cours de cette période, des progrès considérables ont été réalisés en matière de surveillance post-commercialisation, d'identification des facteurs de risque de LEMP et d'approches de minimisation des risques. Il a également eu un regain d'intérêt pour la virologie moléculaire du virus JC isolé en 1971 chez un patient John Cunningham, ses initiales donnant le nom au virus JCV et la pathogenèse de la LEMP.

La (figure7) résume le développement du Tysabri depuis 1992.



**Figure 7** : Chronologie des principales étapes du natalizumab.

Les mécanismes moléculaires qui permettent le trafic leucocytaire à partir du sang vers les tissus ont été élucidés au cours des années 80 et au début des années 90. Il a ainsi été montré qu'une variété de molécules, y compris les sélectines, les intégrines et des molécules d'adhésion cellulaire, jouaient un rôle dans ce processus.

En 1990, Lobb et collaborateurs ont démontré que la liaison de la paire ligand-récepteur VCAM1/ VLA-4 facilitait le recrutement des leucocytes au sein des zones inflammatoires. En 1992, une étude publiée dans Nature par Yednock et collaborateurs [54] a analysé les mécanismes moléculaires impliqués dans le trafic leucocytaire au sein du SNC en utilisant des modèles d'EAE.

Une série d'études in vitro mettait en évidence l'inhibition de la liaison des lymphocytes au parenchyme cérébral médiée par un anticorps dirigé contre l' $\alpha 4$  intégrine. Yednock et collaborateurs ont par la suite démontré que l'administration in vivo d'anticorps anti  $\alpha 4 \beta 1$  intégrine pouvait bloquer la paralysie induite par les clones de LT pathogènes dans l'EAE, supposant ainsi qu'un traitement basé sur l'inhibition de l' $\alpha 4 \beta 1$  intégrine, ou le ligand pour ce récepteur sur l'endothélium cérébral, pourrait avoir un impact dans le traitement des maladies inflammatoires du SNC.

Le rôle de l' $\alpha 4 \beta 1$  intégrine a ensuite été démontré dans la signalisation vers d'autres compartiments anatomiques (les intestins dans la maladie de Crohn ou le pancréas dans le diabète de type 1).

En 1996, Elan Corporation et Athena Neurosciences ont donc testé un anticorps humanisé, anti- $\alpha 4$  intégrine, le Natalizumab (TYSABRI®), alors appelé Antegren, dans une étude de sécurité et de pharmacocinétique dont les résultats ont été publiés en 1999. Par la suite, Sheremata et collaborateurs ont testé la tolérance de perfusions intraveineuses (IV) uniques de Natalizumab (NTZ) chez des patients SEP et rapporté une bonne tolérance pour des doses allant de 0,03 mg/kg à 3,0 mg/kg. Des études de phase I et II ont alors été réalisées dont les résultats ont permis la poursuite du développement du NTZ.

En 2003, l'étude de Miller et collaborateurs, testant chez des patients atteints de SEP récurrente-rémittente ou progressive secondaire, 2 doses de NTZ (3mg/kg et 6 mg/kg) administrée par voie IV sur une base mensuelle contre placebo [55], a démontré une nette réduction de l'activité IRM (de plus de 90%) par rapport au placebo ainsi qu'une réduction du nombre de poussées cliniques. L'AMM a par la suite été obtenue le 27 juin 2006.

**III.2. Composition et présentation**

Solution à diluer pour perfusion à 300 mg (incolore, transparente à légèrement opalescente) : Flacon de 15 ml, boîte unitaire.

**III.2.1 Classification ATC :**

Antinéoplasiques et immunomodulateurs /Immunosuppresseurs sélectifs (Natalizumab) [56].

Tableau III : Présentation.

Nom commercial	Tysabri
DCI	Natalizumab

**III.2.2. Composition**

Tableau IV : Conditionnement du Tysabri.

Médicament	Flacon
Tysabri	300mg

Excipients : phosphate de sodium monobasique monohydraté, phosphate de sodium dibasique heptahydraté, chlorure de sodium, polysorbate 80 (E 433), eau pour préparations injectables. Chaque ml de solution à diluer contient 20 mg de natalizumab.

Après dilution, la solution pour perfusion contient environ 2,6 mg/ml de natalizumab.

Excipient à effet notoire : sodium (2,3 mmol [soit 52 mg] par flacon). Lorsqu'il est dilué dans 100 ml d'une solution pour perfusion de 9 mg/ml (0,9 %) de chlorure de sodium, le médicament contient 17,7 mmol (soit 406 mg) de sodium.

Le natalizumab est un anticorps anti- $\alpha$ 4-intégrine humanisé recombinant, produit dans une lignée cellulaire murine par la technique de l'ADN recombinant.[57].

**III.3. Indication**

Tysabri est indiqué en monothérapie comme traitement de fond chez les adultes présentant des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients suivants :

Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond.

Patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.[58]

**III.4. Pharmacocinétique**

Après administration intraveineuse répétée d'une dose de 300 mg de natalizumab 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 mg/kg de natalizumab. 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 Co-variables sélectionnées sur les paramètres pharmacocinétiques, notamment le poids, l'âge, le sexe, la fonction hépatique et rénale ainsi que la présence d'anticorps anti-natalizumab.

Seuls le poids et la présence d'anticorps anti-natalizumab ont modifié l'élimination du natalizumab.

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-natalizumab persistants a approximativement triplé la clairance du natalizumab, ce qui est cohérent avec la diminution des concentrations sériques de natalizumab observée chez les patients porteurs de ce type d'anticorps.

Les paramètres pharmacocinétiques du natalizumab chez les enfants et adolescents atteints de SEP n'ont pas été établis. La pharmacocinétique du natalizumab chez l'insuffisant rénal ou hépatique n'a pas été étudiée.

L'effet des échanges plasmatiques sur la clairance et les paramètres pharmacodynamiques du natalizumab a été évalué lors d'une étude chez 12 patients atteints de SEP.

L'élimination du natalizumab après 3 échanges plasmatiques (sur une période de 5 à 8 jours) est estimée à environ 70-80 %.

Ceci est à comparer au taux d'environ 40 % mesuré lors d'études antérieures dans lesquelles les dosages avaient été effectués après arrêt du natalizumab, sur une période d'observation identique. L'impact des échanges plasmatiques sur la reprise

de la migration lymphocytaire et par conséquent leur utilité clinique ne sont pas connus.[59]

### **III.5. Pharmacodynamique**

Le natalizumab est un inhibiteur sélectif des molécules d'adhésion.

Il se fixe sur la sous-unité  $\alpha 4$  des intégrines humaines, fortement exprimée à la surface de tous les leucocytes, à l'exception des neutrophiles.

Plus spécifiquement, le natalizumab se lie à l'intégrine  $\alpha 4\beta 1$  en bloquant l'interaction de cette molécule avec son récepteur, la molécule VCAM-1 et les ligands ostéopontine, ainsi qu'un variant d'épissage de la fibronectine, le CS-1

Le natalizumab bloque l'interaction de l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$  avec la molécule MadCAM-1

L'inhibition de ces interactions moléculaires empêche la transmigration des leucocytes mononucléés à travers l'endothélium vers les tissus parenchymateux inflammatoires.

Un autre mécanisme d'action du natalizumab pourrait être de supprimer les réactions inflammatoires en cours dans les tissus pathologiques en inhibant les interactions des leucocytes exprimant la sous-unité  $\alpha 4$  avec leurs ligands dans la matrice extracellulaire et sur les cellules parenchymateuses.

Par conséquent, le natalizumab pourrait agir en supprimant l'activité inflammatoire au site de la maladie et en inhibant le recrutement ultérieur de cellules immunitaires dans les tissus inflammatoires.

Il semble que, dans la SEP, les lésions apparaissent lorsque les lymphocytes T activés traversent la barrière hématoencéphalique (BHE).

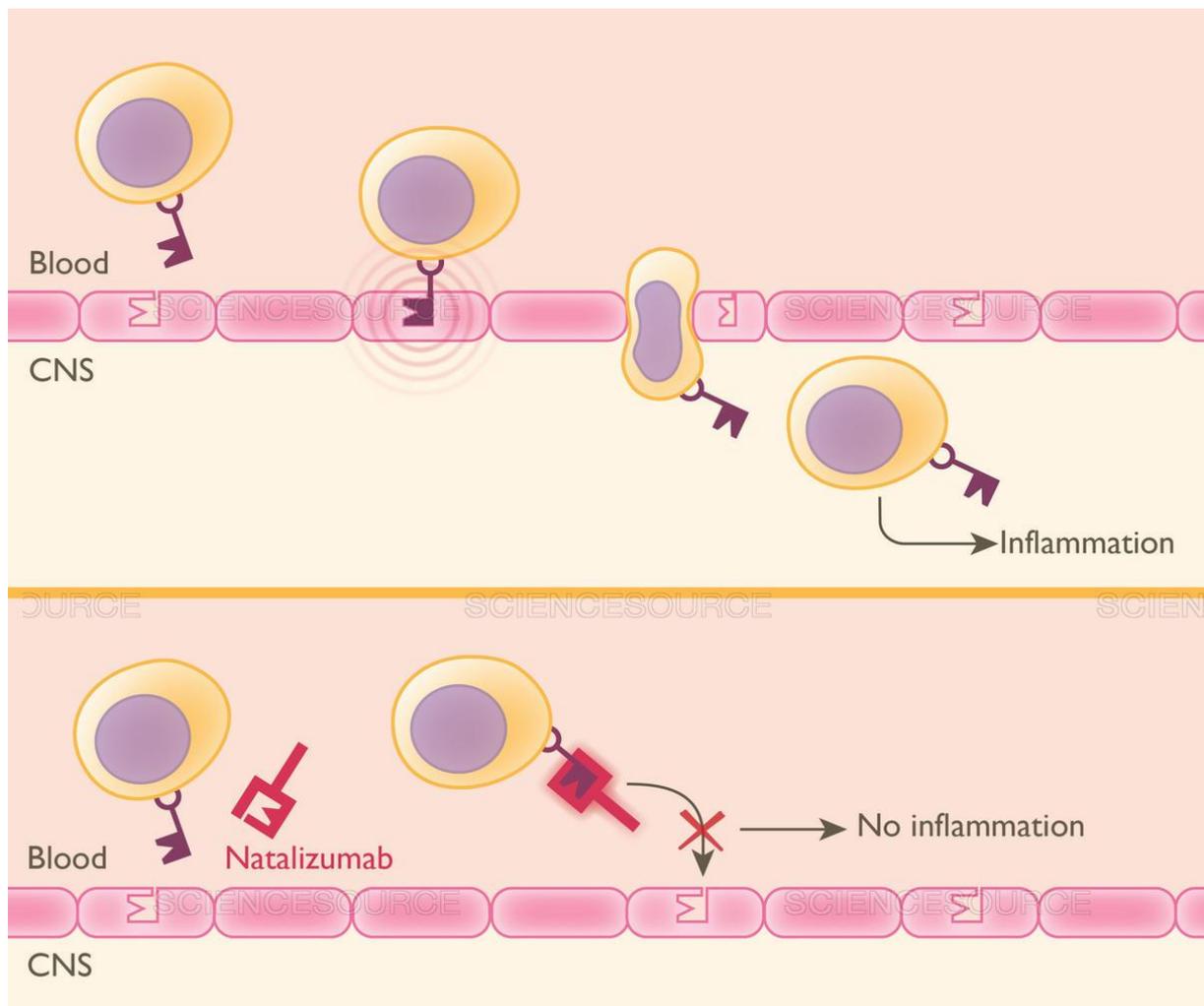
Cette migration leucocytaire implique l'interaction entre les molécules d'adhésion présentes sur les cellules inflammatoires et les cellules endothéliales de la paroi vasculaire.

L'interaction entre l'intégrine  $\alpha 4\beta 1$  et ses cibles est une composante importante de l'inflammation pathologique cérébrale, qui diminue avec l'inhibition de ces interactions. Dans les conditions normales, la VCAM-1 n'est pas exprimée dans le parenchyme cérébral mais, en présence de cytokines pro-inflammatoires, cette expression est stimulée sur les cellules endothéliales et probablement les cellules gliales proches des sites inflammatoires.

Dans le contexte de l'inflammation du système nerveux central (SNC) associée à la SEP, c'est l'interaction de l'intégrine  $\alpha 4\beta 1$  avec les VCAM-1, CS-1 et ostéopontine qui sert de médiateur à l'adhésion ferme et la transmigration des leucocytes dans le parenchyme cérébral, pouvant perpétuer la cascade inflammatoire dans le tissu du SNC.

Le blocage des interactions moléculaires entre l' $\alpha 4\beta 1$  et ses cibles diminue l'activité inflammatoire cérébrale chez le sujet atteint de SEP et inhibe le recrutement ultérieur de

cellules immunitaires dans les tissus inflammatoires, diminuant la formation ou l'extension des lésions de SEP.[60]



**Figure 8** : Mécanisme d'action du natalizumab.

**III.6. Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) :**

Le natalizumab est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de SEP. Compte-tenu des problèmes de sécurités évoqués auparavant, le traitement est limité aux groupes de patients suivants :

Patients adultes n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit (habituellement d'une durée d'au moins 1 an), par IFN $\beta$  ou acétate de glatiramère. Les patients doivent avoir présenté au moins une poussée au cours de l'année précédente alors qu'ils étaient sous traitement et doivent présenter au moins 9 lésions hyper intenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins une lésion rehaussée après injection de gadolinium.

Patients adultes présentant une SEP sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année, associées à 1 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 une IRM antérieure récente. Ce groupe peut inclure les patients n'ayant jamais reçu de traitement.[61]

**III.7. Tolérance et effets indésirables :**

Le traitement semble bien toléré après évaluation au cours de tous les essais de phase 1, 2 et 3; puisque la fréquence des réactions observées lors de la perfusion (de l'ordre de 20 %) et des infections (de l'ordre de 3 %) semble comparable chez les patients ayant reçu le natalizumab ou le placebo.

Le natalizumab était bien toléré dans les essais de phase 1 lorsqu'il était administré seul [62, 63] ou en combinaison avec IM IFN $\beta$ -1a [64]. Dans tous les essais de phase 2, le natalizumab était bien toléré et les événements indésirables (EI) étaient similaires chez les patients recevant soit natalizumab ou placebo. [65-67]

Les analyses des données de sécurité sur 2 ans des essais de phase 3 soutiennent l'excellent profil de tolérabilité du natalizumab [68-70]. Les taux de retrait des patients en raison d'EI étaient comparables dans les différents groupes de patients des essais de phase 3, ce qui

suggère que le natalizumab était également bien toléré par rapport au placebo ou à l'IFN $\beta$ -1a [68, 69].

Dans AFFIRM, les taux d'EI n'étaient pas significativement différents entre les groupes natalizumab et placebo, à l'exception de la fatigue (27% contre 21%, respectivement) et des réactions allergiques (9% contre 4%) (les deux  $p < 0,05$ ). Dans SENTINEL, la polythérapie était associée à une incidence un peu plus élevée d'anxiété (12% vs 8% chez les patients recevant IFN $\beta$ -1a seul), de pharyngite (7% vs 4%), de congestion des sinus (6% vs 3%) et périphérique œdème (5% vs 1%) (tous  $p \leq 0,05$ ) [69].

Dans AFFIRM et SENTINEL, les infections et les EI graves sont survenus à une incidence faible et comparable entre les groupes de traitement, sauf que les rechutes de SEP ont été considérablement réduites chez les patients recevant du natalizumab [68, 69].

Deux cas de leuco encéphalopathie multifocale progressive (LEMP), un trouble cérébral rare; ont été diagnostiqués chez des patients atteints de SEP qui ont reçu du natalizumab, en association avec IFN $\beta$ -1a, dans l'étude SENTINEL [71, 72]. Un troisième cas de LEMP, précédemment diagnostiqué comme astrocytome, a ensuite été identifié post-mortem chez un patient atteint de la maladie de Crohn (MC) qui avait reçu un traitement immunosuppresseur en plus du natalizumab [73].

Le natalizumab peut permettre le développement de la LEMP en réduisant la transmigration des lymphocytes dans le SNC et ainsi prévenir ou atténuer l'immuno-surveillance du SNC, mais d'autres mécanismes immunitaires peuvent être impliqués [74].

Il y a eu 212 cas confirmés de LEMP parmi 99 571 patients traités par natalizumab (2,1 cas pour 1000 patients) dont 54 étaient positifs pour anti –JC anticorps viraux et avait pris des immunosuppresseurs avant le début de traitement au natalizumab, et avait reçu de 25 à 48 mois de traitement au natalizumab présentent le risque estimé le plus élevé (incidence, 11,1 cas pour 1 000 patients [Intervalle de confiance à 95%, 8,3 à 14.5]). [75]

Après l'analyse rétrospective des données de plusieurs études (STRATIFY-2, STRATA, TOP, et TYGRIS), 156 (<1%) des 37 249 patients de la cohorte regroupée avaient une LEMP [76].

Les effets indésirables graves ou inattendus du natalizumab sont soumis à une déclaration obligatoire. Devant la possibilité de survenue de complications graves, un plan de gestion des risques est mis en place par le chef de service.

### **III.8. Instauration du traitement et bilan immunologique :**

Les patients sous interféron bêta ou acétate de glatiramère peuvent voir leur traitement remplacé directement par un traitement par natalizumab, à condition qu'il n'y ait pas d'anomalies significatives imputables au traitement, par exemple une neutropénie. Dans le cas contraire, le traitement ne sera instauré qu'après normalisation des examens biologiques

En pratique, avant l'instauration du natalizumab, afin de vérifier l'absence d'immunodépression, le bilan biologique suivant est recommandé :

- Numération et formule sanguine (NFS),
- Numération des lymphocytes B, CD4 et CD8, dosage pondéral des classes d'immunoglobulines, sérologie VIH.
- Il est aussi recommandé de disposer d'une IRM cérébrale récente datant de moins de 3 mois, qui sera l'IRM de référence.

L'absence d'immunosuppression doit être vérifiée ainsi que la recherche d'une tuberculose latente ou en cours d'évolution. Pour cela, il est recommandé de pratiquer :

- Un interrogatoire minutieux du patient.
- Une radiographie du thorax.
- Une intradermoréaction à la tuberculine (IDR): normale si < 10mm en l'absence d'immunosuppression. Enfin, il est nécessaire d'éliminer toutes les contre-indications possibles Le traitement est ensuite administré toutes les quatre semaines. [77]

#### **III.8.1. Paramètres cliniques**

Les conditions suivantes peuvent être associées à un état immunodéprimé et doivent être examinées attentivement avant d'envisager un traitement par natalizumab :

- Antécédents d'infections fongiques invasives telles que Candidose et Aspergillus au cours des 6 derniers mois, mais à l'exclusion du muguet ou d'autres infections fongiques superficielles.
- Infections actives actuelles, par exemple de la vessie, des poumons

- Antécédents d'infection herpétique sévère ou de réactivation (simplex ou zona) au cours des 3 derniers mois

- Antécédents d'autres infections opportunistes au cours des 3 derniers mois

- Antécédents d'infection à VIH

La période de 3 mois après les infections opportunistes est basée sur l'expérience empirique de la rhumatologie et de la médecine de transplantation. Par analogie avec le traitement anti-TNF en rhumatologie[78], où, parmi d'autres infections pulmonaires, une réactivation de la tuberculose pulmonaire a été enregistrée [79], les patients peuvent bénéficier d'une radiographie pulmonaire de base pour éliminer tout signe de séquelle pulmonaire d'une infection pulmonaire grave avant l'instauration du natalizumab.

Les patients présentant des résultats positifs significatifs aux radiographies pulmonaires, telles que des lésions apicales, doivent être référés à un spécialiste des maladies infectieuses pour des tests supplémentaires tels que les tests QuantiFERON®-TB ou T-SPOT® TB pour l'infection latente à mycobactéries tuberculeuses, qui mesurent l'interféron gamma production en réponse à des antigènes spécifiques de la tuberculose, à un mitogène et à un contrôle (solution saline) [80].

Une prophylaxie antituberculeuse doit être envisagée chez les patients à risque [78]. La recommandation de radiographies pulmonaires est clairement facultative et non obligatoire. Cela devrait être fait lorsqu'il y a des antécédents de symptômes respiratoires actuels ou des antécédents de tuberculose.

Étant donné que la tuberculose est une infection majeure et peut être un indicateur d'incompétence immunitaire cellulaire, elle doit être spécifiquement recherchée. Le spectre des maladies infectieuses qui est considéré ici est celui qui est parallèle au déficit immunitaire à médiation cellulaire. Pourtant, le mécanisme d'action du natalizumab que l'expérience clinique actuelle soulignent que l'hypothèse selon laquelle les mécanismes humoraux ne sont pas une cible majeure du traitement par le natalizumab.

### **III.8.2. Paramètres de laboratoire**

Dans la plupart des contextes de traitement, une analyse immunologique complète par des experts de l'immunocompétence ne serait pas réalisable et suggérons donc que des

paramètres de laboratoire de routine plutôt que des tests fonctionnels sophistiqués seraient les plus utiles pour la reconnaissance précoce d'une immunosuppression potentielle.

Cependant, il convient de souligner que le respect de cette recommandation, tout en augmentant, espérons-le, le niveau de sécurité, ne peut pas totalement exclure un risque d'immun compromis ou de LEMP (qui pourrait également survenir sans autre preuve d'immun compromis). Les paramètres de laboratoire suivants sont basés sur les plages normales chez les Européens de race blanche. Les seuils peuvent devoir être ajustés pour d'autres groupes ethniques. Les valeurs seuils les plus basses recommandées qui indiqueraient que le patient est peu susceptible d'être immunodéprimé sont :

Nombre total de globules blancs

- Neutrophiles : N 1500 cellules /  $\mu$  l
- Lymphocytes : N 1000 cellules /  $\mu$  l
- Numération des lymphocytes T CD4 + / CD8 +
- CD4 + N 500 cellules /  $\mu$  l
- CD8 + N 250 cellules /  $\mu$  l

### **III.9. Condition d'utilisation du natalizumab :**

Posologie et mode d'administration Le traitement par TYSABRI doit être instauré et surveillé par des médecins spécialistes en neurologie dans des centres bénéficiant d'un accès rapide à l'IRM et à la plasmaphérèse.

Le matériel nécessaire à la prise en charge d'éventuelles réactions d'hypersensibilité ainsi qu'un accès à l'IRM devront être disponibles.

Les patients traités par TYSABRI doivent recevoir une carte.

### **III.10. Posologie :**

Adulte TYSABRI 300 mg est administré en perfusion intraveineuse une fois toutes les 4 semaines.

Chez le sujet âgé TYSABRI n'est pas recommandé chez les sujets âgés de plus de 65 ans en raison de l'absence de données dans cette population.

Enfant et adolescent TYSABRI est contre indiqué chez les enfants et les adolescents.

Insuffisance rénale / hépatique (pas d'adaptation posologique pour ce médicament)

Le mécanisme d'élimination et les résultats des études de pharmacocinétique de populations suggèrent qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

### **III.11. Administration du natalizumab :**

Après dilution la perfusion doit être administrée pendant environ 1 heure. Les patients doivent rester en observation pendant toute la durée de la perfusion et ensuite pendant 1 heure après la fin de la perfusion, afin de surveiller l'apparition éventuelle de signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité.

TYSABRI ne doit pas être injecté en bolus.

Le médecin devra vérifier l'absence d'immunosuppression et une normalisation des examens biologiques avant l'instauration du traitement par TYSABRI

La poursuite du traitement devra être reconsidérée soigneusement chez les patients ne présentant aucun signe de bénéfice thérapeutique au-delà de 6 mois. On ne dispose pas de données sur la sécurité et l'efficacité du natalizumab au-delà de 2 ans.

La prolongation du traitement après ce délai ne devra être envisagée qu'après une réévaluation du rapport bénéfice-risque.[81]

### **III.12. Conservation du natalizumab**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

#### **III.12.1. Flacon non ouvert**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C°)

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ne pas utiliser TYSABRI après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette et la boîte.

### **III.12.2. Solution diluée**

Après dilution, une utilisation immédiate est recommandée. Si le produit n'est pas administré immédiatement, la solution diluée doit être conservée entre 2 et 8 °C et être perfusée dans les 8 heures suivant sa dilution.

Ne pas utiliser TYSABRI en cas de présence de particules dans le liquide et/ou d'une coloration du liquide dans le flacon.

### **III.13. Modalité, manipulation et élimination**

- Avant de diluer et d'administrer TYSABRI, inspectez le flacon pour vérifier l'absence de particules. Le flacon ne doit pas être utilisé s'il contient des particules et/ou si le liquide n'est pas incolore, limpide à légèrement opalescent.
- Respectez des conditions d'asepsie pour préparer la solution de TYSABRI pour perfusion intraveineuse (IV). Retirez la capsule du flacon. Introduisez l'aiguille de la seringue dans le flacon en perçant le centre du bouchon de caoutchouc et aspirez 15 ml de solution à diluer pour perfusion.
- Ajoutez les 15 ml de solution à diluer pour perfusion à 100 ml d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Remuez doucement la solution de TYSABRI pour bien mélanger. Ne pas agiter.
- TYSABRI ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou diluants.
- Inspectez visuellement le produit dilué pour vérifier l'absence de particules ou de coloration avant l'administration. Ne pas utiliser en cas de présence de particules ou de coloration.
- Le produit dilué doit être utilisé dès que possible et dans un délai maximum de 8 heures après la dilution. Si le produit dilué est conservé à une température de

2 à 8 °C (ne pas congeler), laissez la solution se réchauffer à température ambiante avant la perfusion.

- La solution diluée doit être perfusée par voie intraveineuse pendant 1 heure à un débit d'environ 2 ml/minute.
- Dès que la perfusion est terminée, rincez la voie intraveineuse avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).
- Chaque flacon est exclusivement à usage unique.
- Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.[82]

### **III.14. Natalizumab et grossesse**

À ce jour, le natalizumab est un médicament de grossesse de catégorie «C»[83] aucun effet tératogène clair n'a été observé de nos jours, et des résultats normaux de la grossesse ont été signalés dans certains cas publiés de patientes traitées pour la période gestationnelle[84, 85].

En revanche, une étude portant sur une petite série de cas a révélé de légères altérations hématologiques chez 10 enfants sur 13 de mères recevant du natalizumab au cours du troisième trimestre de la grossesse[86]

Plus récemment, une étude a été entreprise pour évaluer les résultats de la grossesse chez 349 patientes atteintes de SEP et de 6 CD traitées par le natalizumab à tout moment dans les trois mois précédant la conception ou pendant la grossesse. Un registre global des observations et des enregistrements de grossesse par observation a été créé : le Tysabri Pregnancy Exposure Registry (TPER) Les anomalies congénitales ont été analysées et codées selon la classification des anomalies congénitales du Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP).

Bien que le taux global de malformations congénitales soit supérieur à celui observé par le MACDP, les données de Friend et ses collègues ne montrent pas de schéma spécifique de malformations éventuellement liées à un effet médicamenteux; le taux d'avortement spontané était comparable à celui de la population générale.[87]

### III.15. Développement d'une leuco-encéphalopathie multifocale progressive consécutif au traitement par le natalizumab

La LEMP est une maladie infectieuse opportuniste du système nerveux central, causée par le virus JC (JCV), un membre de la famille des polyomavirus.

Elle touche principalement des sujets atteints de sida (environ 2 % à 6 % des personnes vivant avec le VIH, notamment celles ayant moins de 100 CD4/mm<sup>3</sup>). Elle a également été observée chez d'autres patients immunodéprimés, sous chimiothérapie prolongée (méthotrexate, cyclophosphamide ou azathioprine), ou victimes d'insuffisance immunitaire congénitale.

C'est une maladie grave du cerveau, souvent mortelle en quelques mois. Le JCV infecte de façon lytique les oligodendrocytes, provoquant une démyélinisation des zones atteintes. On estime qu'environ 80% de la population a rencontré le JCV avant l'âge adulte, celui-ci se maintient alors sous forme latente dans la moelle osseuse et les reins [88]. La LEMP n'avait jamais été rapportée chez des sujets atteints de maladie de Crohn ou de sclérose en plaques.

Quel est le rôle précis du traitement par natalizumab dans la survenue d'une LEMP ? C'est l'étude rétrospective du patient atteint de maladie de Crohn qui fournit l'élément de réponse le plus évident [53].

L'étude des échantillons de sérums prélevés entre 1999 et 2003 montre que le JCV ne devient détectable qu'à partir de mai 2003, après trois injections de natalizumab, sans autre traitement. Par la suite, la virémie a encore décuplé après deux injections supplémentaires, avant le développement de la LEMP fatale. C'est donc bien le traitement anti-intégrine  $\alpha$ -4 qui est responsable de l'infection incontrôlée par le virus JC.

Cette conclusion est confirmée par les deux autres études rapportant le développement d'une LEMP chez des patients atteints de sclérose en plaques, chez lesquels l'analyse des lésions a confirmé la présence de virus JC in situ. Chez ces deux patients, le natalizumab était combiné avec un traitement par interféron  $\beta$ 1. Face aux symptômes neurologiques, l'arrêt du traitement et l'administration de cytarabine a permis la survie de l'un des malades [52].

Il faut noter que l'effet du natalizumab met trois mois pour disparaître (après un mois, 80 % des récepteurs  $\alpha$ -4 des lymphocytes circulants sont encore saturés par l'anticorps), c'est également le temps qui a été nécessaire à la virémie JCV pour disparaître.

Il faut donc conclure que, chez ces trois patients, malgré un nombre normal de lymphocytes circulants (et de leurs sous-populations) et en l'absence de séropositivité VIH, le natalizumab a induit un état de déficit immunitaire fonctionnel, dû au blocage du trafic cellulaire, notamment des lymphocytes T, vers les sites d'inflammation, provoquant ainsi la réplication incontrôlée du JCV dans le système nerveux central.

L'anticorps bloquant la fixation des lymphocytes exprimant les intégrines  $\alpha 4\beta 7$  et  $\alpha 4\beta 1$  sur leurs ligands, qui sont les récepteurs VCAM-1 (CD106) et MAdCAM-1 des cellules endothéliales, empêche ces lymphocytes de franchir les parois vasculaires pour atteindre les tissus [89]. C'est ainsi que le natalizumab est très efficace dans la prévention des inflammations récurrentes chez des malades atteints de sclérose en plaques ou de maladie de Crohn [90, 91].

Si le rôle du natalizumab dans la survenue des LEMP est ici clairement établi, les mécanismes qui conduisent à la réactivation d'une infection latente par le virus JC sont encore mal connus. La définition de l'ensemble des facteurs de risque sera essentielle pour identifier les sujets à risque pour ce traitement avec, en premier lieu, la standardisation d'un test sensible permettant d'identifier les patients porteurs du JCV

# **PARTIE PRATIQUE**

## **PARTIE PRATIQUE**

### **IV.1. Introduction :**

La SEP est une maladie neurodégénérative, auto-immune, inflammatoire qui affecte le système nerveux central., Elle est la première cause de handicap moteur acquis chez l'adulte jeune. Son évolution se fait selon 3 formes, parfois elle peut être active et agressive et se caractérise par une augmentation du nombre de poussées ou une aggravation rapide du handicap sur une durée de 6mois.

Le Tysabri (natalizumab) est un anticorps monoclonal indiqué pour le traitement de la forme récurrente rémittente de la sclérose en plaques ; de plus de son efficacité dans le traitement de cette forme, nous apercevons selon les différentes études menées sur ce médicament des effets indésirables à long terme.

### **IV.2. Matériels et méthodes**

#### **IV.2.1 Justificatif et objectif de l'étude**

Depuis sa mise sur le marché, le natalizumab, a révolutionné l'évolution des formes rémittente-récurrente actives de SEP. Il semble entraîner de réduction de l'activité de la maladie sur le plan clinique, radiologique et handicap. Son utilisation est limitée par l'existence d'effets indésirables potentiellement graves, et en particulier de LEMP

Le natalizumab apparaît actuellement comme étant le traitement ayant la plus grande efficacité sur les forme agressives et actives de la SEP malgré un traitement à base d'interférons qui sont les seuls médicaments utilisés en première intention dans notre pays dans les formes Récurrente Rémittente de SEP.

Dans cette étude, nous allons apprécier l'efficacité et les effets indésirables du traitement de longue durée chez des patients diagnostiqués pour une sclérose en plaques traités par Tysabri sur une durée de 2 ans et plus.

#### **IV.2.2. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude descriptive transversale faite sur des dossiers de malades de SEP traitée par le natalizumab depuis plus de 2 ans, effectuée au service de neurologie, Centre hospitalo-universitaire de Tlemcen de septembre 2019 à février 2020.

## **PARTIE PRATIQUE**

### **IV.2.3. Population d'étude**

Les patients recrutés sont des malades diagnostiqués pour une SEP ayant plus de deux ans de traitement par le natalizumab, demeurant la wilaya de Tlemcen et les wilayas limitrophes.

### **IV.2.4. Critères d'inclusion**

- Tout âge confondu et des deux sexes.
- Patients traités par le natalizumab depuis plus de deux ans.

### **IV.2.5. Recueil de données**

- Par un questionnaire.
- Les sources des différentes données recueillies sur les dossiers des patients.
- Les observations médicales dans le service.
- Les résultats des examens para cliniques.
- Les fiches de suivi des patients.

### **IV.2.6. Données recueillies**

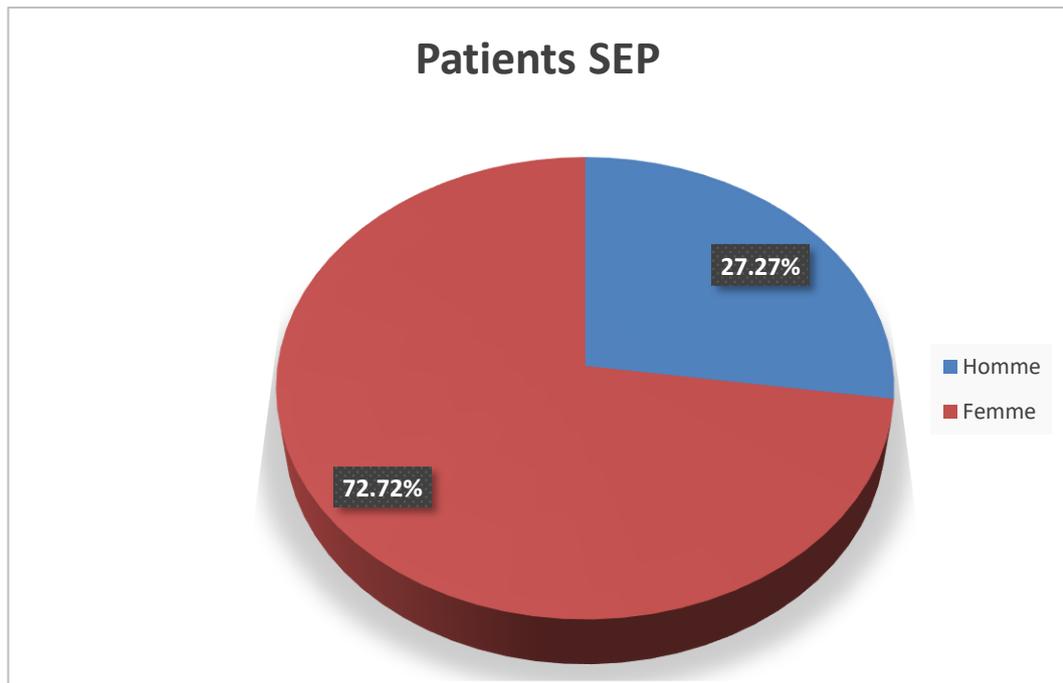
- Indication du natalizumab.
- L'âge et le sexe des patients.
- Taux annuel de poussées avant le Tysabri.
- Taux de poussées à 1 an et 2 ans de traitement.
- Score EDSS au début du traitement, 1 an et 2 ans.
- IRM au début du traitement, 1 an et 2 ans.
- Recherche de cas de Leuco-encéphalopathie multifocale.

## **IV.3. Résultats :**

Après un traitement de 2 ans, nous avons collecté onze patients.

### **IV.3.1. Répartition des cas selon le sexe :**

Le sex-ratio était (SR) de 2.66 avec 8 femmes (72.7%) pour 3 hommes (27.3 %).



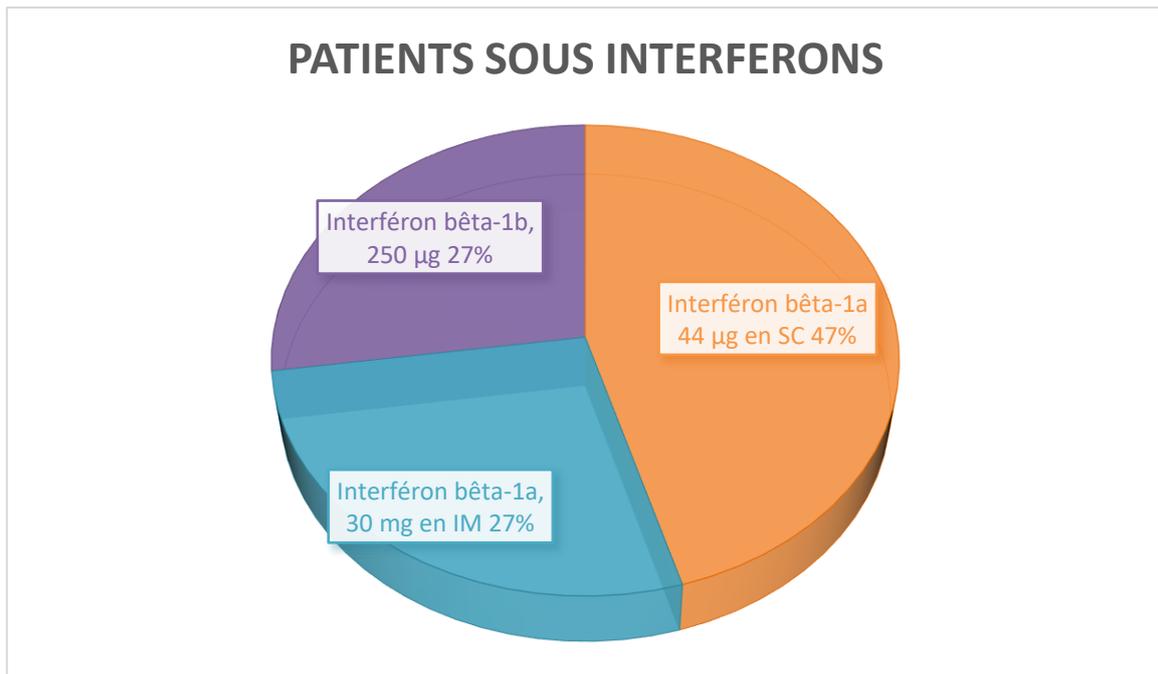
**Figure 9** : Répartition selon le sexe.

Tableau II : Fréquence et pourcentage selon le sexe.

Sexe	Fréquence	Pourcentage
Homme	3	27,3
Femme	8	72,7
Total	11	100,0

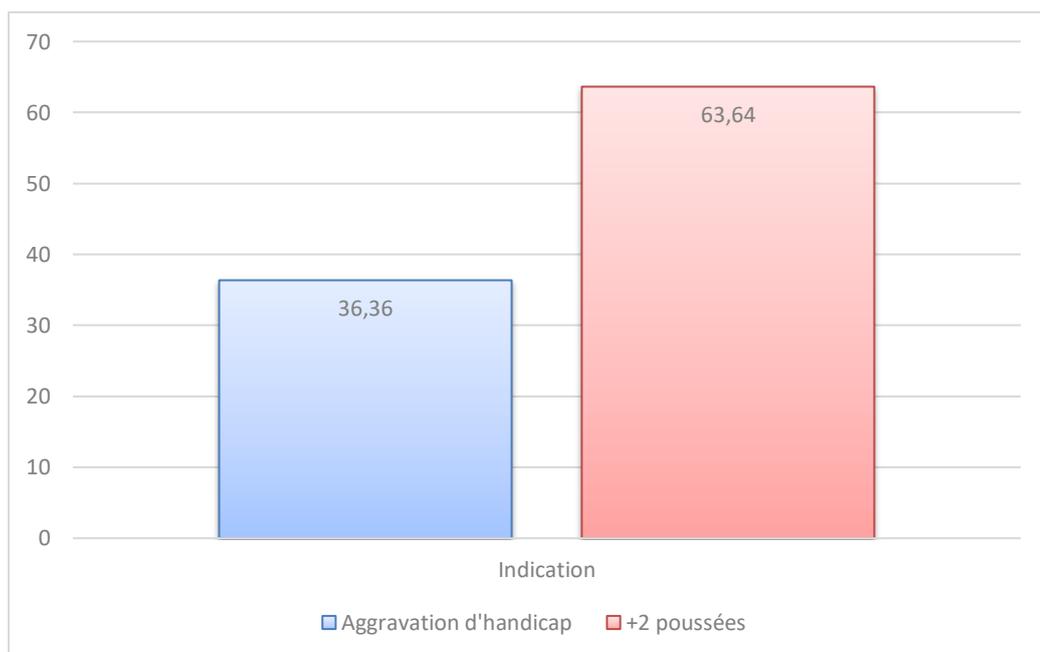
#### **IV.3.2. Répartition des cas selon le traitement de fond avant le Tysabri**

Tous nos patients étaient sous interférons.



**Figure 10** : Répartition selon le traitement de fond avant le tysabri.

#### IV.3.3. Répartition des cas selon indication du traitement



**Figure 11** : Répartition des cas selon l'indication du traitement.

## PARTIE PRATIQUE

Sur cette répartition, nous trouvons que l'indication du Tysabri est de 63.64 % pour des patients qui ont plus de deux poussées invalidantes et de 36.36 % pour une aggravation d'handicap.

Tableau III : Fréquence et pourcentage selon l'indication du traitement.

	Fréquence	Pourcentage
Aggravation d'handicap	4	36,4
+2 poussées	7	63,6
Total	11	100,0

### IV.3.4. Taux annuel de poussées avant le Tysabri

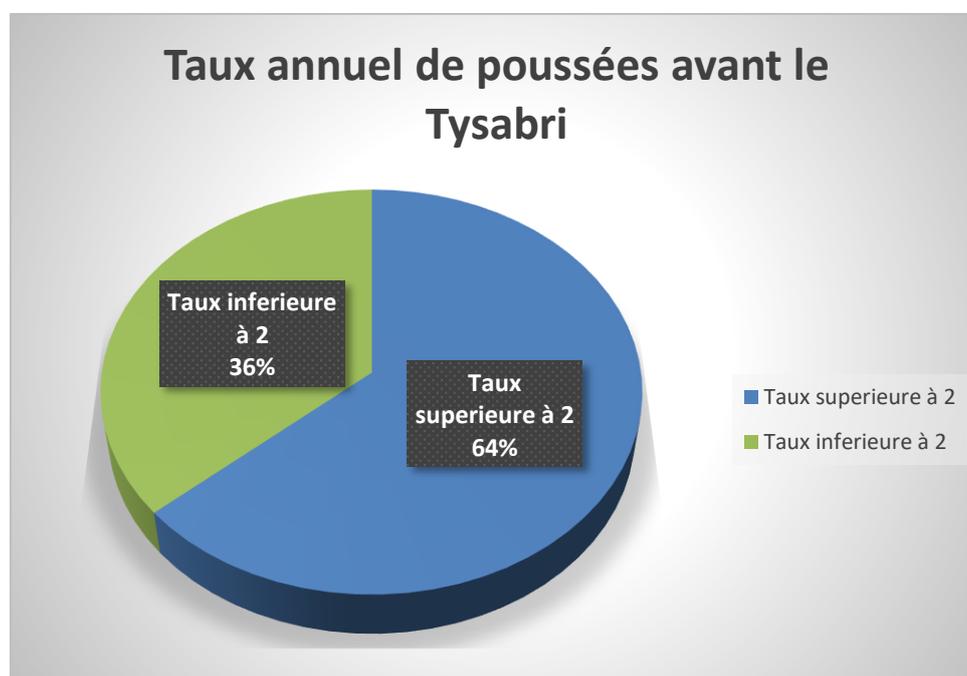
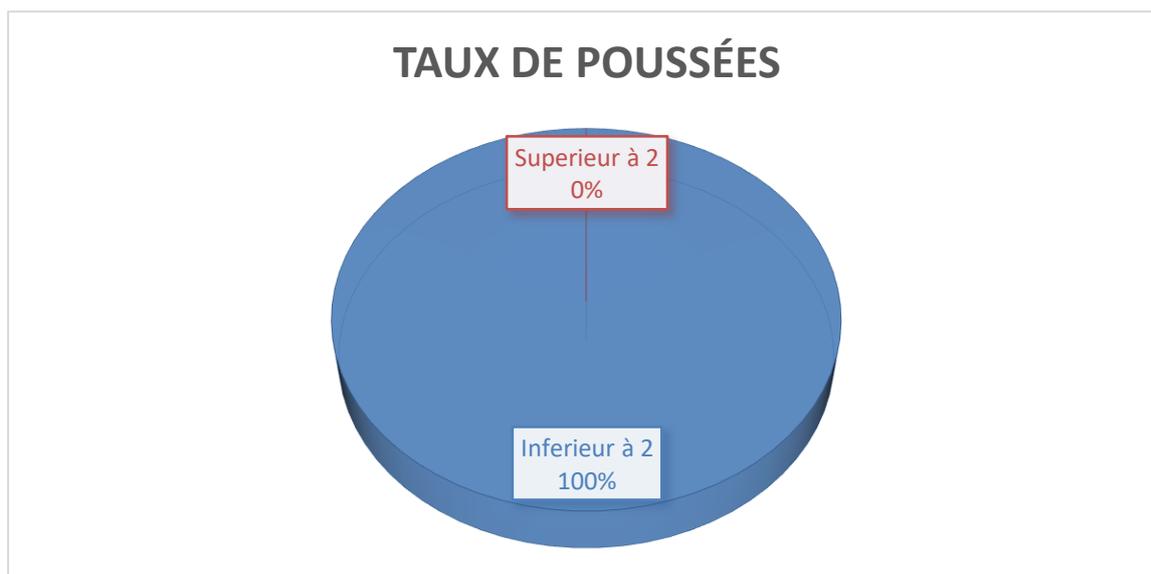


Figure 12: Répartition selon le taux annuel de poussées avant le Tysabri

## PARTIE PRATIQUE

### IV.3.5. Taux de poussées à 1 an et 2 ans de traitement



**Figure 13:** Répartition selon le taux de poussées après le Tysabri

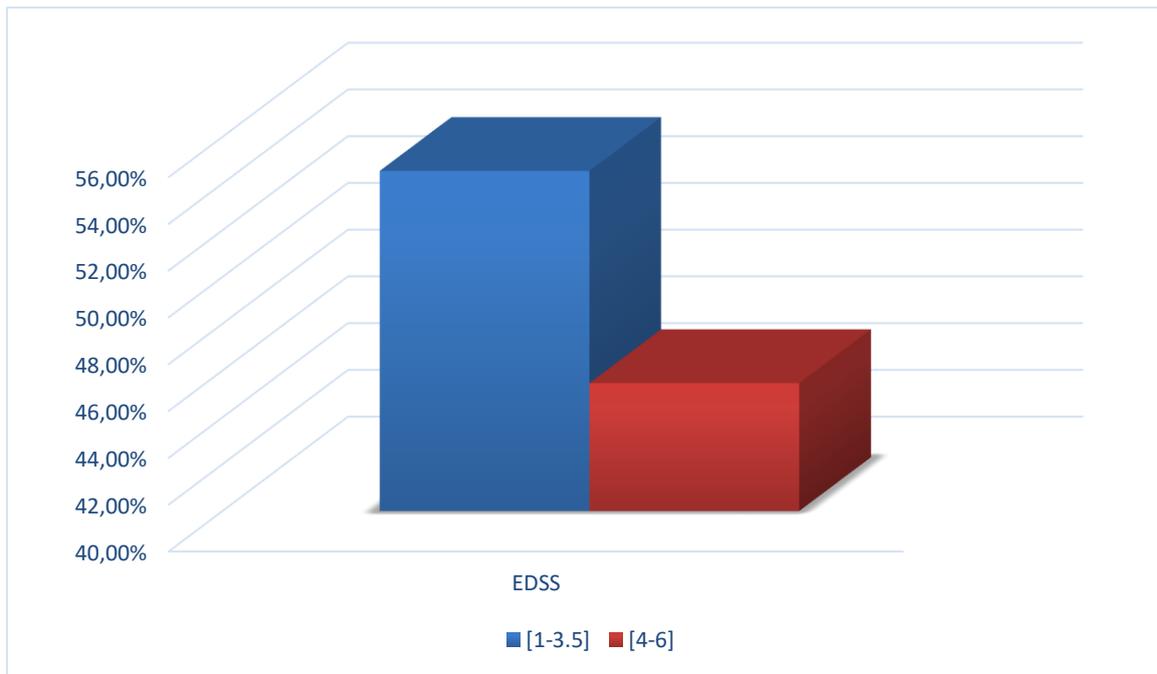
### IV.3.6. Répartition des cas selon le score EDSS :

EDSS à 1 an et à 2 ans de traitement.

Tableau IV : EDSS à une année de traitement.

EDSS	Fréquence	Pourcentage
[1-3,5]	6	54.54%
[4-6]	5	45.46%
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>100%</b>

## PARTIE PRATIQUE

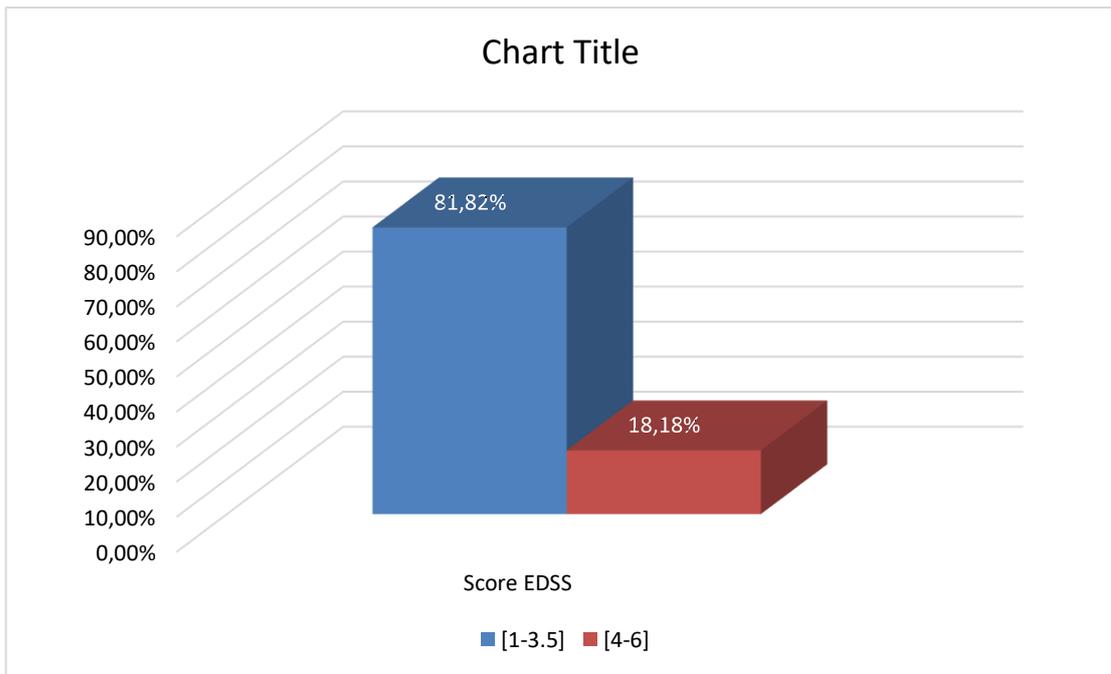


**Figure 14** : EDSS à une année de traitement.

Tableau V : EDSS à deux ans de traitement.

EDSS	Fréquence	Pourcentage
[1-3,5]	9	81,8
[4-6]	2	18,2
Total	11	100,0

## PARTIE PRATIQUE



**Figure 15** : Répartition selon le score EDSS à deux ans de traitement.

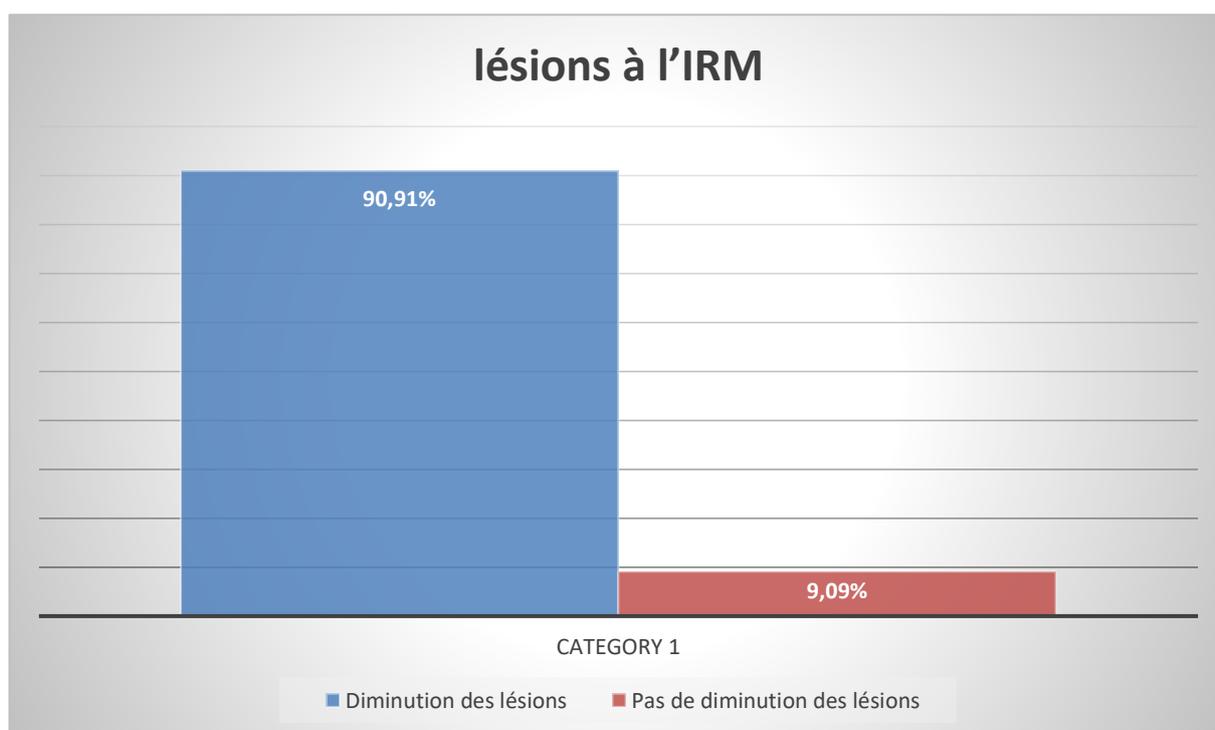
Selon l'évolution de la maladie, 81.82% de malades avaient un Score EDSS entre 1-3.5 points.

## PARTIE PRATIQUE

### IV.3.7. Répartition des cas selon la diminution des lésions à l'IRM

Tableau IX : Fréquence et pourcentage selon la variation des lésions sur IRM.

	Fréquence	Pourcentage
Diminution des lésions	10	90,9
Pas de diminution des lésion	1	9,1
Total	11	100,0



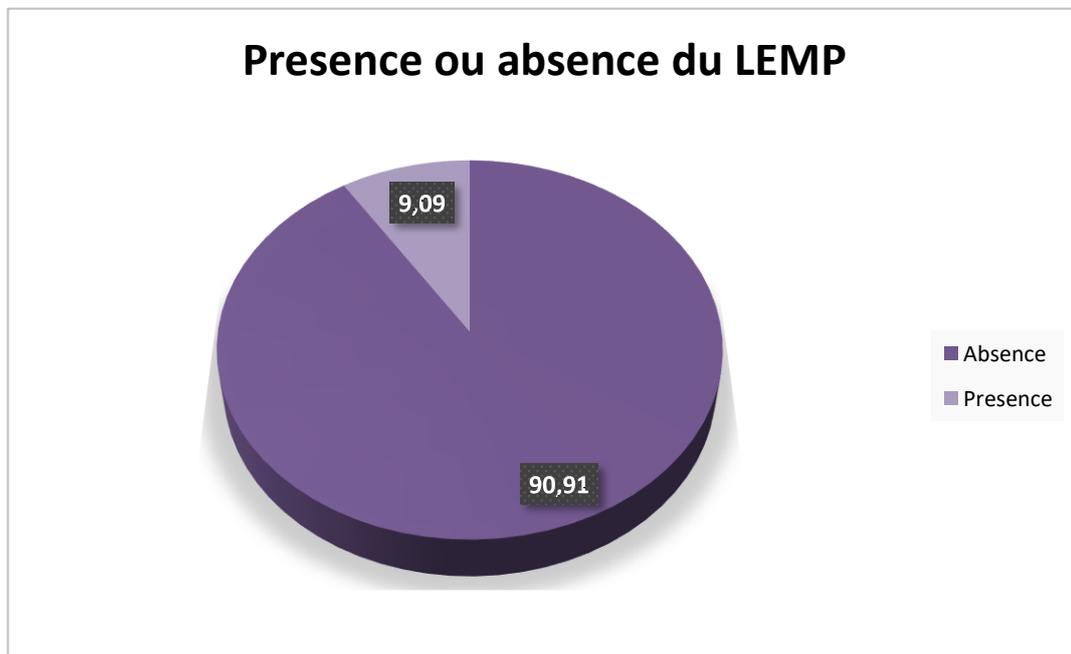
**Figure 16** : Répartition des cas selon les lésions à l'IRM.

Régression de la charge lésionnelle dans 90.91 % (diminution des lésions), alors qu'elle est restée stable dans 9.09%.

### IV.3.8. Répartition des cas selon la LEMP

Tableau VI : LEMP et patients sous Natalizumab.

Présence ou absence LEMP	Fréquence	Pourcentage
Présence	1	9,09
Absence	10	90,91
Total	11	100,0



**Figure 17** : LEMP et patients sous Natalizumab.

En 9.09 % des patients qui ont développé une leuco-encéphalopathie multifocale pour 90.91 %.

## PARTIE PRATIQUE

### IV.4. Discussion

La physiopathologie de la SEP, est actuellement bien codifiée que les années passées même si elle reste encore incomplète, Ceci a facilité la découverte de plusieurs traitements de fond dont l'action est de plus en plus ciblée. Le natalizumab a été commercialisé en 2006.

Dans notre étude, on retrouve une nette prédominance féminine avec un sex-ratio de 2,66, ce qui est concordant avec la plupart des études épidémiologiques sur la SEP qu'elle soit faite en Algérie ou dans le monde en entier. faite au canada [92] et au Maroc [93, 94], le sexe féminin est le plus atteint confirmant l'hypothèse de prédisposition génétique et le sexe ratio élevé démontré dans l'étude des variations géographiques des tendances du sex-ratio au fil du temps dans la sclérose en plaques [95].

L'âge et la sex-ratio de nos patients était concordant avec la population incluse dans la cohorte la plus connue sur le natalizumab : l'étude AFFIRM. Le profil évolutif de nos patients était plus agressif caractéristique commune des patients Maghrébin avec une évolution plus active sur le plan clique et sur le plan handicap que l'étude AFFIRM.

Tous nos patients avaient reçu un traitement de fond à base d'interférons, aucun cas n'était sous immunosuppresseurs. Dans notre étude aucun patient n'a été en première ligne par le natalizumab, alors qu'actuellement la plupart des études de la littérature insistent sur la nécessité de l'introduction en première ligne en cas d'une charge lésionnelle importante à l'IRM cérébrale. Dans l'étude AFFIRM, tous les patients qui avaient reçu un traitement de fond a base d'interférons, d'acétate de glatiramère, ou les deux pendant plus de 6 mois ont également été exclus de l'étude.

Dans une étude effectuée en France, 82,6% avaient reçu le natalizumab en seconde ligne dans la forme active de la SEP, ils ont conclu à un taux annuel de poussées qui a diminué avec une diminution de nombres de lésions à l'IRM dans 50%. Le natalizumab a été utilisé en première ligne, chez 15 patients « naïfs » de tout traitement.

Les patients de notre étude ont été suivis sur 2 ans par le natalizumab pour démontrer son efficacité et l'aptitude à diminuer le degré d'handicap chez les patients traités pour une sclérose en plaques. En rapport à l'étude Top[96], qui évaluait l'effet du natalizumab sur la progression de l'incapacité au-delà de deux ans de traitement en pratique clinique.

Chez nos patients, on a retrouvé une diminution du taux annualisé de poussées à 1 an de plus de 70%, se poursuivant à 2 ans, avec une stabilité des lésions en IRM dans plus de 80% des cas, confirme l'efficacité nette du natalizumab sur l'activité clinique et radiologique inflammatoire de la SEP dans.

## PARTIE PRATIQUE

Les résultats similaires ont été observés l'étude AFFIRM et l'étude grenobloise ou le taux annualisé de poussées à 1 an (0,61 poussées/an versus 2,13 avant natalizumab) est concordant avec les données de l'étude AFFIRM [97] et des autres études de cohorte, et il a nettement diminué pour atteindre des valeurs entre 0,2 et 0,7 poussées/an [98, 99].

Toutefois, la diminution légèrement inférieure de 70% du TAP à 1 an (soit un TAP à 1 an à 0,61 poussées/an) dans notre cohorte versus 83% (soit un TAP à 1 an de 0,27) dans la cohorte AFFIRM s'explique probablement par un profil de maladie moins sévère dans l'étude AFFIRM[97] par rapport à notre cohorte. Le taux annuel de poussées dans l'étude effectuée à Nancy[100].

Le nombre de poussées depuis le début des injections de natalizumab est dans la majorité était nul (84%), alors que 6% avait fait une seule poussée depuis l'instauration du traitement.

- Le traitement par natalizumab est soumis à des critères pour la sélection des patients, aux États-Unis, le natalizumab est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients atteints de formes récurrentes de SEP, pour retarder l'accumulation d'handicap physique et réduire la fréquence des rechutes cliniques.[101]

- Dans l'Union européenne (UE), le natalizumab est indiqué comme traitement de première intention chez les patients présentant une forme de la maladie à évolution rapide (deux ou plusieurs rechutes invalidantes en 1 an, avec une ou plusieurs lésions Gd + à l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de Charge lésionnelle T2 par rapport à une précédente IRM récente).[102]

- Ainsi Le (National Institute of Clinical Evidence) du Royaume-Uni utilise la même définition de maladie hautement active que l'Agence Européenne des médicaments dans sa recommandation d'utiliser le natalizumab comme traitement de la SEP-RR sévère à évolution rapide.[103]

- Cela confirme la répartition des patients sélectionnés pour le natalizumab au sein du service de neurologie qui est indiqué pour les patients qui ont plus de deux poussées aiguës et l'aggravation d'handicap.

Echelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) est un outil qui permet l'évaluation d'handicap. [96]. Le score EDSS a été réalisé tous les 6 mois chez nos patients on observe une amélioration d'handicap de nos patients et une stabilisation.

Ce résultat est semblable à l'étude effectuée à Grenoble [104] et à Nancy [100] en France où il y avait respectivement Le score EDSS était stable à 1 an, 2 ans, et 3 ans de

## PARTIE PRATIQUE

traitement par natalizumab , sans progression de celui-ci pour près de 90% des patients à 1 an et à 2 ans .

Il existe même une diminution de l'EDSS de façon considérable à 1 an et à 2 ans de traitement en comparaison à avant le début du traitement. Ces résultats sont également semblables avec ceux retrouvés d'autres études[99, 105].

- La pharmacovigilance des patients atteints de sclérose en plaques (SEP) comprend la détection de l'activité de la maladie, comorbidités et événements indésirables liés au médicament, à ces fins, l'IRM cérébrale joue un rôle essentiel, en plus de la surveillance para clinique et l'évolution des symptômes [106, 107]

- L'introduction du natalizumab souligne la nécessité de pharmacovigilance, y compris la surveillance de l'IRM cérébrale [96, 108] Bien que, cliniquement il est hautement efficace, l'utilisation du natalizumab est associé à un risque accru pour les maladies liées au virus JC (JCV) et a été recommandé par des récentes lignes directrices d'experts. [109, 110]

- En pratique courante nous utilisons L'IRM pour voir l'efficacité du traitement qui se traduit par l'aggravation ou non des lésions sur l'imagerie pour les patients qui sont sous natalizumab de plus de deux ans.

- La leuco-encéphalopathie multifocale est une maladie cérébrale virale opportuniste considérée comme l'effet indésirable le plus grave issue du traitement de plus de deux ans par le natalizumab pour la SEP. [111, 112]

- L'arrêt du natalizumab est fortement recommandé, en particulier chez les patients atteints de SEP avec un taux élevé d'anticorps anti-JCV, ayant reçu au moins 24 doses de natalizumab et préalablement traités par des médicaments immunosuppresseurs.

- IRM à un rôle primordial dans le suivi de la LEMP, les séquences de récupération par inversion atténuées par les liquides sont sensibles dans la détection des lésions de la LEMP.

- Le risque de développement de LEMP est relativement faible

## PARTIE PRATIQUE

- La prévalence de la LEMP augmentait notablement avec une exposition accrue au natalizumab au cours des trois premières années de traitement.
- Le nombre de patients exposés au natalizumab est indiqué au-dessus de chaque point de données selon l'étude de Clifford [113]; qui a été signalée par l'atteinte du patient par une augmentation de la durée du traitement.
- Les LEMP se manifestent cliniquement par des troubles cognitifs ou du comportement. La mortalité des patients atteints de LEMP sous natalizumab est de l'ordre de 20%, soit un pourcentage bien moindre que dans d'autres circonstances. Une prise en charge tardive, des lésions plus étendues à l'IRM et un âge plus avancé sont associés à un risque plus élevé d'évolution fatale [114, 115].

### IV.5. Limites et perspectives

Dans notre étude nous avons eu quelques difficultés qui nous ont limité le travail ; le corona virus qui a causé la non administration du natalizumab au patient par cause de fermeture du service de neurologie ainsi que le nombre limité des patients qui ont plus de deux ans de traitement du natalizumab au service de neurologie de CHU de Tlemcen.

Parmi les perspectives de notre mémoire sont :

Une étude élargie au niveau national

Classer les patients selon la gravité de leur handicap au sein de service

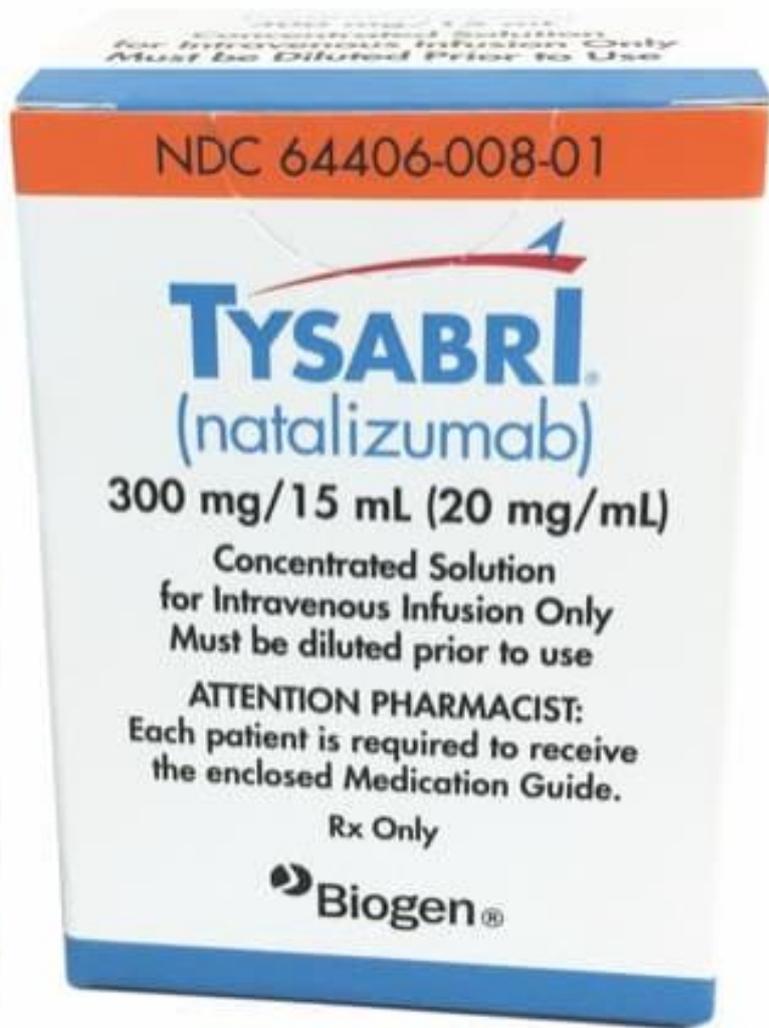
Education des patients pour améliorer la qualité de vie, les informer du potentiel risque de développer LEMP à l'issue de ce traitement

### IV.6. Conclusion

Natalizumab est le médicament qui a prouvé son efficacité dans les formes actives de SEP en diminuant le degré d'handicap chez les patients et en termes de réduction des poussées aiguës. Par contre une précaution particulière et de près est demandée vu le risque de Leuco encéphalopathie multifocale dont le risque augmente au long terme. Une surveillance adéquate par régulière d'IRM ainsi que la sérologie JCV.

L'éducation des patients joue un rôle important dans l'amélioration de la qualité de vie et la diminution des effets indésirables avant, au cours et après l'instauration du traitement.

**ANNEXE**



## Notice : Information du patient

### TYSABRI 300 mg solution à diluer pour perfusion natalizumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

En plus de cette notice, vous recevrez une carte patient comportant des informations importantes relatives à la sécurité d'utilisation de TYSABRI ; vous devez prendre connaissance de ces informations avant de débiter le traitement et également pendant le traitement par TYSABRI (prononcez ti-za-bri).

- Gardez cette notice ainsi que la carte patient, vous pourriez avoir besoin de les relire. Conservez la notice et la carte avec vous pendant le traitement et pendant les 6 mois suivant l'administration de la dernière dose de TYSABRI, car des effets secondaires peuvent se produire même après l'arrêt du traitement.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que TYSABRI et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser TYSABRI
3. Comment utiliser TYSABRI
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver TYSABRI
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que TYSABRI et dans quel cas est-il utilisé ?

La substance active contenue dans TYSABRI est le natalizumab. Cette substance active est un anticorps monoclonal. Ces anticorps se lient à des protéines du corps pour supprimer les effets nocifs de ces protéines.

TYSABRI est utilisé pour traiter la sclérose en plaques (SEP). La SEP provoque une inflammation du cerveau qui endommage les cellules nerveuses. TYSABRI empêche les cellules à l'origine de l'inflammation d'entrer dans votre cerveau, diminuant ainsi les lésions nerveuses associées à la SEP.

#### Quels sont les symptômes de la sclérose en plaques ?

Les symptômes de SEP peuvent varier d'un patient à l'autre et il est possible que vous ne présentiez aucun des symptômes décrits ici.

**Les symptômes peuvent comporter :** troubles de la marche, engourdissement du visage, des bras ou des jambes, problèmes de vue, fatigue, sensation de déséquilibre ou d'étourdissement, problèmes urinaires et intestinaux, difficultés à penser et à se concentrer, dépression, douleur aiguë ou chronique, problèmes sexuels, ainsi que raideurs et spasmes musculaires. L'aggravation de ces symptômes est une poussée de SEP. Elle peut être brutale, avec apparition des symptômes en

**Formulaire destiné à l'information du patient/ de la patiente  
après 2 ans de traitement par TYSABRI® (natalizumab)**

Vous êtes traité par TYSABRI® depuis 2 ans. **Il est important de vous rappeler que le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) augmente au delà de 2 ans.**

Avant de continuer votre traitement par TYSABRI, vous devez discuter avec votre neurologue des bénéfices que vous vous pouvez attendre de ce traitement ainsi que des risques qui lui sont associés.

Vous pouvez relire si besoin de la brochure intitulée « INFORMATIONS IMPORTANTES SUR VOTRE TRAITEMENT », remise à l'initiation du traitement par votre neurologue et qui contient votre Carte patient relative à la sécurité d'utilisation du médicament ainsi que la notice : information de l'utilisateur.

[DOCUMENT A REMPLIR, A SIGNER ET A REMETTRE AU MEDECIN]

**Je soussigné(e) .....Né(e) le :**

certifie avoir été personnellement informé(e) par le Docteur .....

[nom et adresse du médecin] .....

des risques liés au traitement par TYSABRI® (natalizumab).

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

La LEMP est une infection cérébrale rare qui a été observée chez des patients traités par TYSABRI® et peut entraîner un handicap sévère ou le décès.

**Le risque de LEMP augmente avec la durée de traitement, en particulier au-delà de 2 ans.**

Chez les patients traités par TYSABRI® ayant développé une LEMP, une réaction appelée syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) peut survenir après le traitement de la LEMP lorsque TYSABRI est éliminé de l'organisme. Si vous développez un IRIS, votre état risque de s'aggraver et votre fonction cérébrale de se détériorer.

Conservez la brochure « INFORMATIONS IMPORTANTES SUR VOTRE TRAITEMENT » car elle pourra vous apporter des informations importantes tout au long de votre traitement.

Montrez la carte-patient à votre conjoint, votre entourage et au personnel soignant.

En signant ce présent formulaire :

Vous déclarez avoir lu et compris les risques associés à la poursuite du traitement par TYSABRI® (natalizumab).

**Votre médecin prescripteur a répondu à toutes vos questions à propos de TYSABRI®.**

Fait à .....Le.....

Signature du patient/ de la patiente

Signature du neurologue

(Remettre un exemplaire au patient/à la patiente qui le conservera dans son carnet de suivi et conserver obligatoirement l'autre dans le dossier médical)

## Questionnaire

(A l'attention des patients)

Madame, Monsieur, je suis un interne en pharmacie, je réalise un mémoire de fin d'étude sur l'efficacité du natalizumab après deux ans de traitement et rémunérer les effets indésirables. Dans ce cadre, je vous remercie de bien vouloir consacrer quelques minutes pour répondre au questionnaire.

Vos réponses sont anonymes.

Veillez s'il vous plait répondre aux questions suivantes :

**1- Qui êtes-vous ?**

- Une femme  
 Un homme

**2- A quel âge avez-vous été diagnostiqué pour une sclérose en plaques ?**

.....  
.....

**3- Avez-vous été traité par un autre médicament avant le natalizumab ?**

- Oui  
 Non

**4- Depuis combien de temps vous êtes traité par le natalizumab ?**

- Moins de deux ans  
 Plus de deux ans

**5- Avez-vous été mis sur Tysabri par cause d'aggravation d'handicap (symptômes cliniques) ?**

- Oui  
 Non

**6- Si non, avez-vous eu plus de deux poussées l'année qui a précédé l'instauration du natalizumab ?**

- Oui  
 Non

**7- Est-ce que vous avez eu un malaise ou une réaction allergique lors de l'administration du traitement ?**

- Oui  
 Non

**8- Après deux ans de traitement, est-ce que vous avez eu des poussées aiguës ?**

- Oui  
 Non

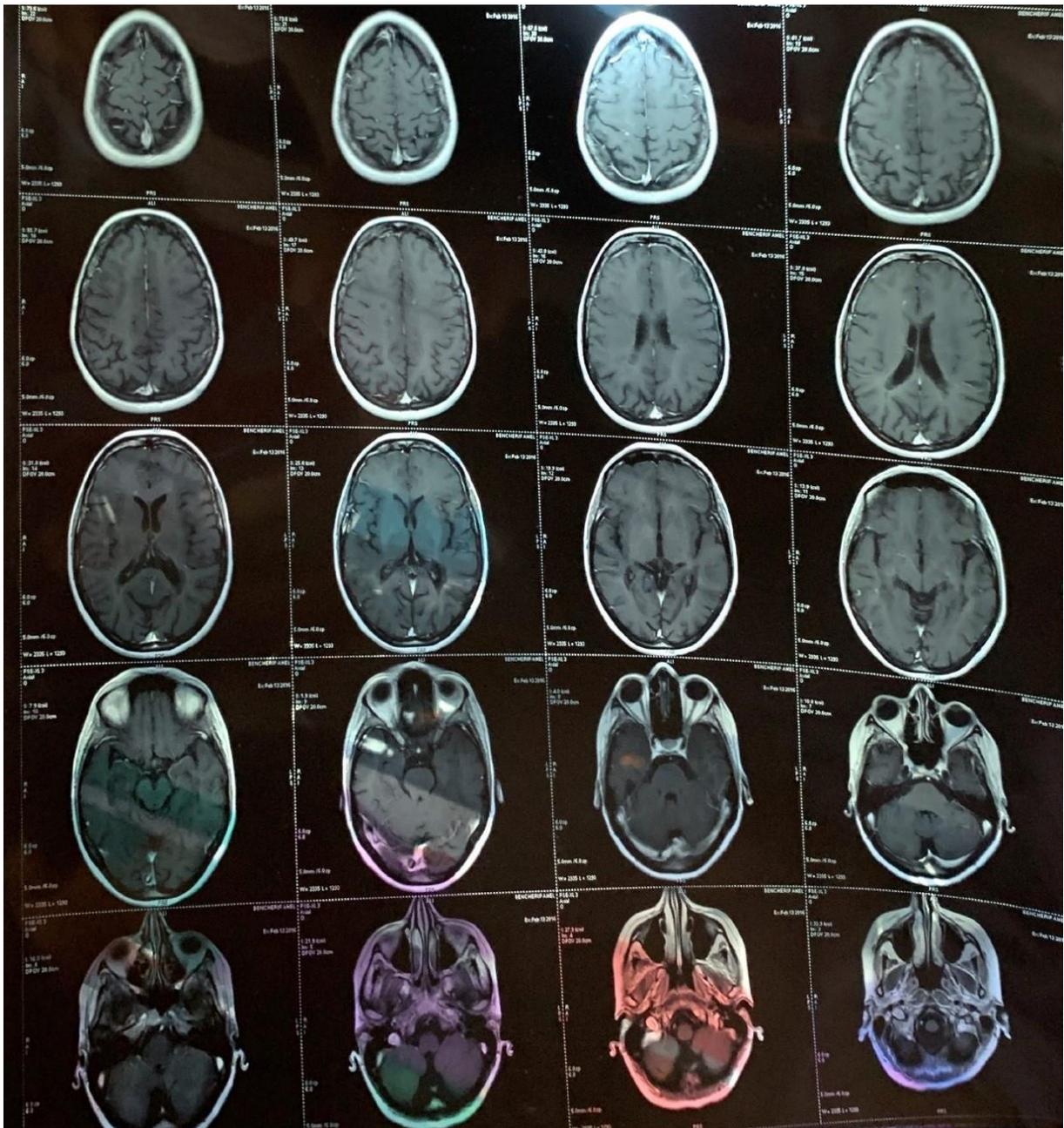
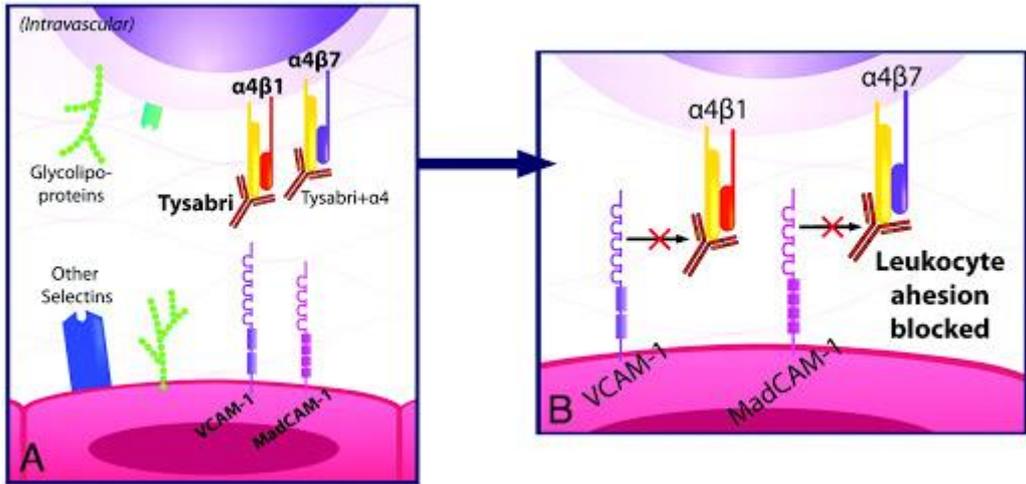
**9- Est-ce que vous ressentez une amélioration du handicap (diminution des signes cliniques) après ces 2 ans de traitement ?**

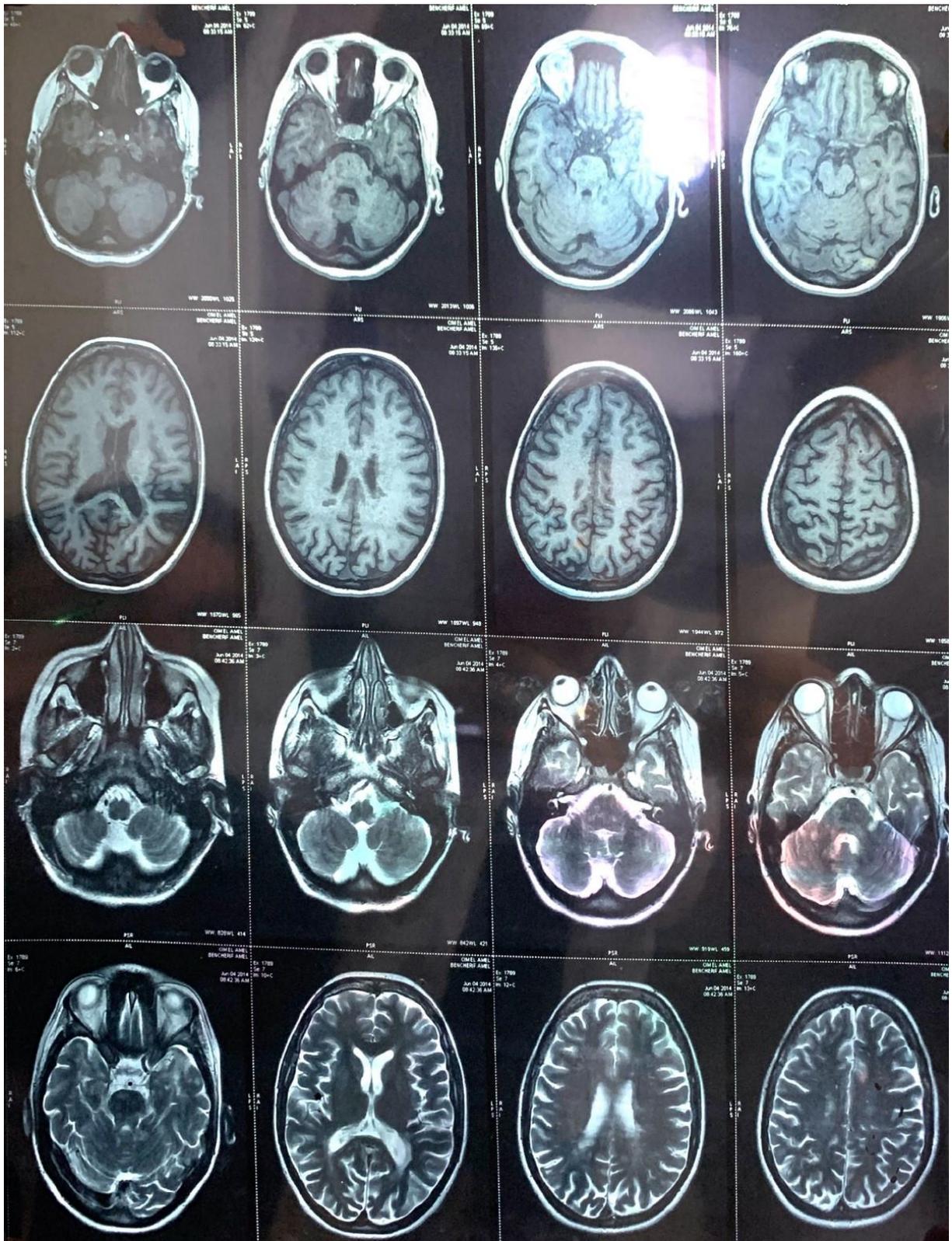
- Oui  
 Non

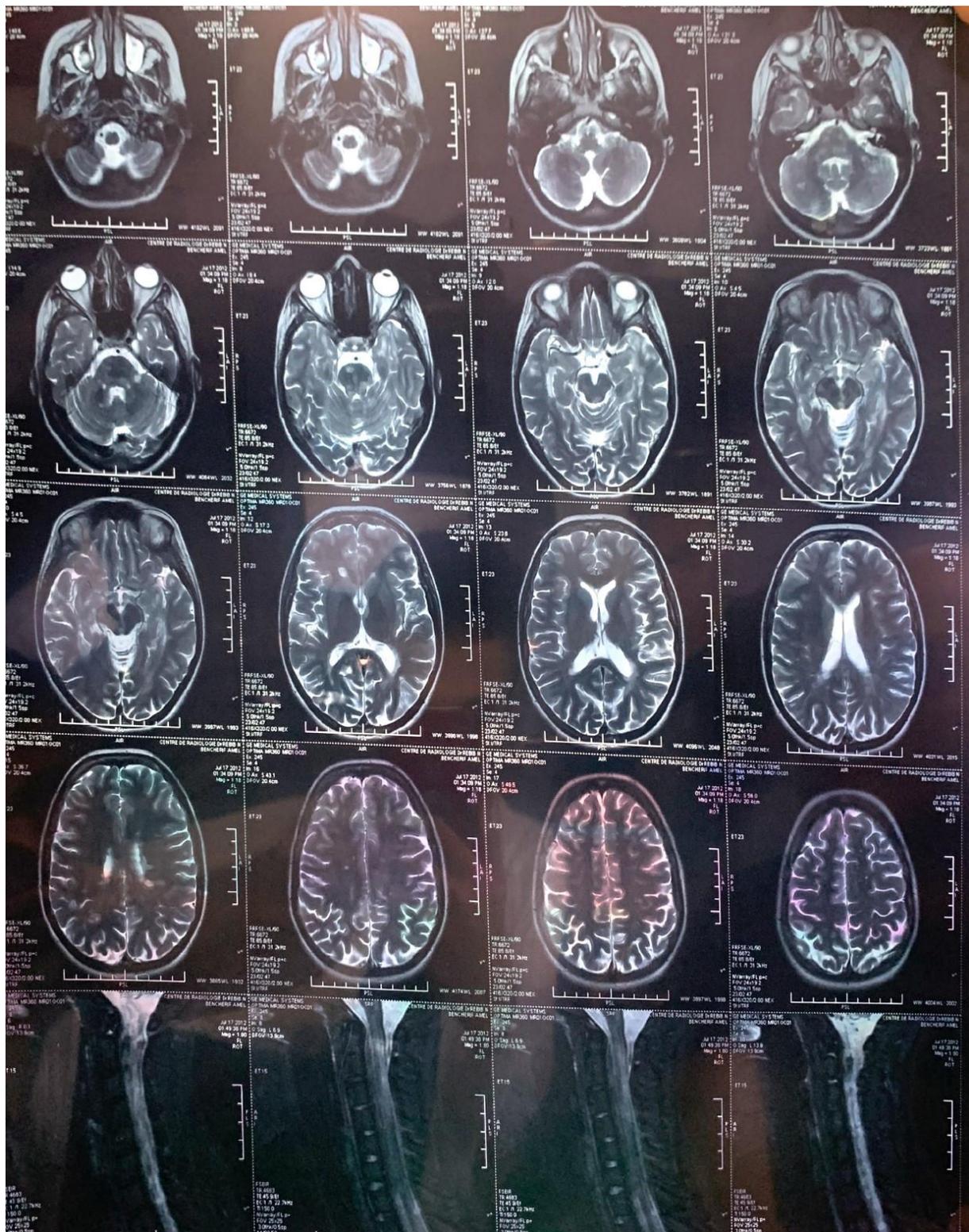
Après ce questionnaire On est dans l'obligation de :

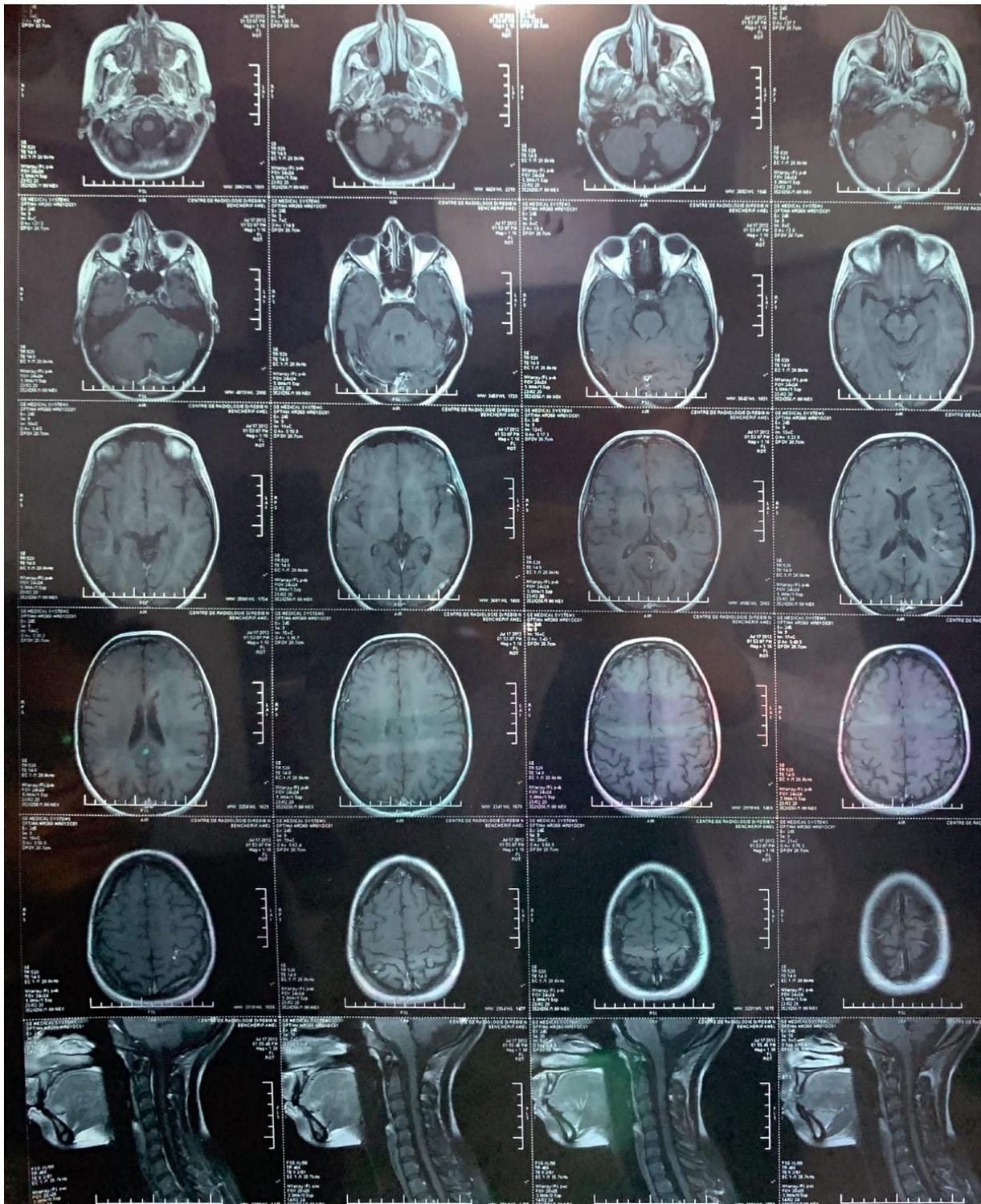
Education et information des patients pour le risque de développement d'une LEMP à long terme et des conseils pour l'amélioration de la qualité de vie de nos patients.











**RESUME**

## Résumé

Natalizumab est le médicament le plus rentable en terme d'efficacité dans la sclérose en plaques récurrente rémittente néanmoins il a un effet indésirable grave qui se présente par le développement d'une leuco encéphalopathie multifocale progressive.

L'objectif de notre étude est d'apprécier l'efficacité chez les patients qui ont plus de deux ans de traitement et signaler les effets indésirables.

Ainsi nos résultats ont montré une diminution des poussées et des lésions sur l'IRM des patients. Et de recenser un cas de leuco encéphalopathie multifocale qui est l'effet indésirable à long terme du Tysabri.

## Abstract

Natalizumab is the most cost-effective drug in terms of efficacy in relapsing remitting multiple sclerosis, however it has a serious side effect which is the development of progressive multifocal leukoencephalopathy.

The objective of our study is to assess efficacy in patients who have more than two years of treatment and to report side effects.

Thus our results showed a reduction in relapses and lesions on the MRI of patients. In addition, to the identification of multifocal leukoencephalopathy case, which is a long-term side effect of Tysabri.

## ملخص

ناتاليزوماب هو الدواء الأكثر فعالية من حيث التكلفة و الفعالية في علاج التصلب المتعدد المتكرر، ومع ذلك فإن له آثارًا جانبية خطيرة أبرزها تطور اعتلال ببيضاء الدماغ متعدد البؤر التدريجي. الهدف من دراستنا هو تقييم الفعالية عند المرضى الذين لديهم أكثر من عامين على بداية العلاج والإبلاغ عن الآثار الجانبية.

وهكذا أظهرت نتائجنا انخفاضًا في الانتكاسات والأفات في التصوير بالرنين المغناطيسي للمرضى. والتعرف على حالة اعتلال ببيضاء الدماغ متعدد البؤر التدريجي، وهي من الآثار الجانبية طويلة المدى لدواء تيسابري.

## REFERENCES

1. Parent, A., *Duchenne De Boulogne: a pioneer in neurology and medical photography*. Canadian journal of neurological sciences, 2005. **32**(3): p. 369-377.
2. Lamia, B. and G. Ikhlas, *Etude rétrospective de la Sclérose En Plaque dans la région Nord-est de l'Algérie de 2005 à 2015*. 2016.
3. *Le Larousse medical*. 2012.
4. Sirtin.fr. *Myéline, oligodentocytes et cellules de Schwann*. 2008 [cited 2020 September 4th]; Available from: <http://www.sirtin.fr/2008/05/14/myeline-oligodentocytes-et-cellules-de-schwann/>.
5. Schumacher, G.A., et al., *Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis*. Annals of the New York Academy of Sciences, 1965. **122**(1): p. 552-568.
6. Couvreur, G. and T. Moreau, *La sclérose en plaques*. Déficiences motrices et situations de handicaps, aspects sociaux, psychologiques, médicaux, techniques et législatifs, troubles associés" éditions Association des Paralysés de France, 2002: p. 178-185.
7. McAlpine, D. and A. Compston, *McAlpine's multiple sclerosis*. 2005: Elsevier Health Sciences.
8. Rosati, G., *The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update*. Neurological sciences, 2001. **22**(2): p. 117-139.
9. Milo, R. and E. Kahana, *Multiple sclerosis: geoeidemiology, genetics and the environment*. Autoimmunity reviews, 2010. **9**(5): p. A387-A394.
10. Pugliatti, M., et al., *The epidemiology of multiple sclerosis in Europe*. European journal of Neurology, 2006. **13**(7): p. 700-722.
11. Z. Barka Bedrane, B.K.D., *High prevalence area of multiple sclerosis in the far west of Algeria*. . Multiple Sclerosis Journal. **24**: p. 738-980.
12. TOURBAH, A. « *SCLÉROSE EN PLAQUES* », *Encyclopædia Universalis* [[cited 2020 12 septembre ]; Available from: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/sclerose-en-plaques/>.
13. Frohman, E.M., M.K. Racke, and C.S. Raine, *Multiple sclerosis—the plaque and its pathogenesis*. New England Journal of Medicine, 2006. **354**(9): p. 942-955.

14. Lassmann, H., *Models of multiple sclerosis: new insights into pathophysiology and repair*. Current opinion in neurology, 2008. **21**(3): p. 242-247.
15. Brassat, D., et al., *Familial factors influence disability in MS multiplex families*. Neurology, 1999. **52**(8): p. 1632-1632.
16. Vukusic, S. and C. Confavreux, *Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators*. Current opinion in neurology, 2007. **20**(3): p. 269-274.
17. McDonald, W.I., et al., *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 2001. **50**(1): p. 121-127.
18. Hoballah, N., *La sclérose en plaques: histoire, physiopathologie et thérapeutiques actuelles*. 2018.
19. Neurologie., C.d.e.d. *Sclérose en plaques*. [cited 2020 September 5th]; Available from: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxi%C3%A8me-cycle/scl%C3%A9rose-plaques>.
20. Miller, D., et al., *Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis*. The Lancet Neurology, 2005. **4**(5): p. 281-288.
21. Polman, C.H., et al., *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria*. Annals of neurology, 2011. **69**(2): p. 292-302.
22. de Seze, J. and C. Papeix, *Syndrome clinique isolé à IRM normale*. Pratique Neurologique-FMC, 2010. **1**(1): p. F19-F21.
23. Poser, C.M., et al., *New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 1983. **13**(3): p. 227-231.
24. Barkhof, F., et al., *Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis*. Brain: a journal of neurology, 1997. **120**(11): p. 2059-2069.
25. Digre, K.B., McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis*. Journal of Neuro-ophthalmology, 2002. **22**(2): p. 143.
26. Fazekas, F., et al., *Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis*. Neurology, 1988. **38**(12): p. 1822-1822.

27. Paty, D., J. Oger, and L. Kastrukoff, *Magnetic resonance imaging in the diagnosis of multiple sclerosis (MS): a prospective study of comparison with clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT*. *Neurology*, 1988. **38**(180): p. 85.
28. Thompson, A., et al., *Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper*. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 2000. **47**(6): p. 831-835.
29. Tintoré, M., et al., *Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis*. *American Journal of Neuroradiology*, 2000. **21**(4): p. 702-706.
30. Tintore, M., et al., *New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode*. *Neurology*, 2003. **60**(1): p. 27-30.
31. Barkhof, F., et al., *Validation of diagnostic magnetic resonance imaging criteria for multiple sclerosis and response to interferon  $\beta$ 1a*. *Annals of neurology*, 2003. **53**(6): p. 718-724.
32. Group\*, C.S., *MRI predictors of early conversion to clinically definite MS in the CHAMPS placebo group*. *Neurology*, 2002. **59**(7): p. 998-1005.
33. Dalton, C.M., et al., *Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis*. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 2002. **52**(1): p. 47-53.
34. Miller, D., et al., *Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach*. *Multiple Sclerosis Journal*, 2008. **14**(9): p. 1157-1174.
35. Charil, A., et al., *MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of "no better explanation"*. *The Lancet Neurology*, 2006. **5**(10): p. 841-852.
36. Hawkes, C.H. and G. Giovannoni, *The McDonald criteria for multiple sclerosis: time for clarification*. *Multiple Sclerosis Journal*, 2010. **16**(5): p. 566-575.
37. Tsolaki, F., et al., *UTHOFF PHENOMENON—A RARE MANIFESTATION OF A RARE DISEASE*. *Journal of paediatrics and child health*, 2011. **47**(6): p. 396-396.
38. Offenbacher, H., et al., *Assessment of MRI criteria for a diagnosis of MS*. *Neurology*, 1993. **43**(5): p. 905-905.
39. Paty, D., et al., *MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT*. *Neurology*, 1988. **38**(2): p. 180-180.

40. Vukusic, S. *Critères diagnostiques de McDonald 2017*. [cited 2020 September 5th]; Available from: <https://sfsep.org/criteres-diagnostiques-de-mcdonald-2017/>.
41. Coustans, M., *Sclérose en plaques: aspects cliniques et diagnostiques*. Neuro-psy, 2000. **15**(4): p. 178-182.
42. De Seze, J., et al., *Primary progressive multiple sclerosis: a comparative study of the diagnostic criteria*. Multiple Sclerosis Journal, 2007. **13**(5): p. 622-625.
43. Craig, J., et al., *A randomised controlled trial comparing rehabilitation against standard therapy in multiple sclerosis patients receiving intravenous steroid treatment*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2003. **74**(9): p. 1225-1230.
44. Administration, U.F.a.D. *Natalizumab approval letter*. 2004 [cited 2020 September 1st]; Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2004/125104s000\\_Natalizumab.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/125104s000_Natalizumab.cfm).
45. Administration, U.F.a.D. *Tysabri Suspended From U.S. Market*. 2005 [cited 2020 September 1st]; Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/500466#:~:text=28%2C%202005%20E2%80%94%20The%20U.S.%20Food,an%20alert%20sent%20today%20from>.
46. Agency, E.M. *Tysabri (natalizumab) authorisation details*. 2006 [cited 2020 September 1st]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tysabri>.
47. Communication, F.D.S. *New risk factor for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) associated with Tysabri (natalizumab)*. 2012 [cited 2020 September 1st]; Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm288186.htm>.
48. Idec, B. *European Commission approves inclusion of anti-JC virus antibody status as a PML risk factor in TYS labeling*. 2011 [cited 2020 September 1st]; Available from: <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/european-commission-approves-inclusion-anti-jc-virus-antibody#:~:text=Overview,European%20Commission%20Approves%20Inclusion%20of%20Anti%2DJC%20Virus%20Antibody%20Status,Risk%20Factor%20in%20TYSABRI%20Labeling&text=WESTON%2C%20Mass.&text=The%20new%20SmPC%20language%20states,are%20anti%2DJCV%20antibody%20negative>.

49. Sørensen, P.S., et al., *Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab*. Multiple Sclerosis Journal, 2012. **18**(2): p. 143-152.
50. Steinman, L., *Blocking adhesion molecules as therapy for multiple sclerosis: natalizumab*. Nature Reviews Drug Discovery, 2005. **4**(6): p. 510-518.
51. Kleinschmidt-DeMasters, B. and K.L. Tyler, *Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis*. New England Journal of Medicine, 2005. **353**(4): p. 369-374.
52. Langer-Gould, A., et al., *Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab*. New England Journal of Medicine, 2005. **353**(4): p. 375-381.
53. Van Assche, G., et al., *Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease*. New England Journal of Medicine, 2005. **353**(4): p. 362-368.
54. Yednock, T.A., et al., *Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against  $\alpha 4 \beta 1$  integrin*. Nature, 1992. **356**(6364): p. 63-66.
55. Miller, D.H., et al., *A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis*. New England Journal of Medicine, 2003. **348**(1): p. 15-23.
56. Vidal.fr. *formes\_et\_presentations*. [cited 2020 09 mars]; Available from: [https://www.vidal.fr/Medicament/tysabri-76090-formes\\_et\\_presentations.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/tysabri-76090-formes_et_presentations.htm).
57. Vidal.fr. *Composition*. [cited 2020 09 mars]; Available from: <https://www.vidal.fr/Medicament/tysabri-76090-composition.htm>.
58. Vidal.fr. *Indication*. [cited 2020 09 mars]; Available from: <https://www.vidal.fr/Medicament/tysabri-76090-indications.htm>.
59. Vidal.fr. *Pharmacocinetique*. [cited 2020 21 janvier]; Available from: <https://www.vidal.fr/Medicament/tysabri-76090-pharmacocinetique.htm>.
60. Vidal.fr. *Pharmacodynamie*. [cited 2020 01 fevrier]; Available from: <https://www.vidal.fr/Medicament/tysabri-76090-pharmacodynamie.htm>.
61. Vidal.fr. *Application*. [cited 2020 25 fevrier]; Available from: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/tysabri\\_29022012\\_avis\\_ct\\_11948.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/tysabri_29022012_avis_ct_11948.pdf).
62. Sheremata, W., et al., *A safety and pharmacokinetic study of intravenous natalizumab in patients with MS*. 1999. **52**(5): p. 1072-1072.

63. Rudick, R.A. and A.J.E.R.o.N. Sandrock, *Natalizumab:  $\alpha$ 4-integrin antagonist selective adhesion molecule inhibitors for MS*. 2004. **4**(4): p. 571-580.
64. Vollmer, T.L., et al., *An open-label safety and drug interaction study of natalizumab (Antegren™) in combination with interferon-beta (Avonex®) in patients with multiple sclerosis*. 2004. **10**(5): p. 511-520.
65. Tubridy, N., et al., *The effect of anti- $\alpha$ 4 integrin antibody on brain lesion activity in MS*. 1999. **53**(3): p. 466-466.
66. Miller, D.H., et al., *A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis*. 2003. **348**(1): p. 15-23.
67. O'Connor, P., et al., *The Safety and Tolerability of Natalizumab: Results from the Safety-Extension Study in Patients with Multiple Sclerosis P01. 086*. 2006. **66**(5).
68. Polman, C.H., et al., *A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis*. 2006. **354**(9): p. 899-910.
69. Rudick, R.A., et al., *Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis*. 2006. **354**(9): p. 911-923.
70. Yousry, T., E. Major, and C.J.N.E.J.M. Ryschkewitsch, *Evaluation for progressive multifocal leukoencephalopathy in natalizumab treated patients*. 2006. **354**: p. 924-33.
71. Kleinschmidt-DeMasters, B. and K.L.J.N.E.J.o.M. Tyler, *Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis*. 2005. **353**(4): p. 369-374.
72. Langer-Gould, A., et al., *Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab*. 2005. **353**(4): p. 375-381.
73. Van Assche, G., et al., *Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease*. 2005. **353**(4): p. 362-368.
74. Niino, M., et al., *Natalizumab effects on immune cell responses in multiple sclerosis*. 2006. **59**(5): p. 748-754.
75. Bloomgren, G., et al., *Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy*. 2012. **366**(20): p. 1870-1880.
76. Ho, P.-R., et al., *Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies*. 2017. **16**(11): p. 925-933.
77. Biogenidec, L. *TYSABRI*. 2010; Available from: [http://www.biogenidec.fr/pdf/MLC\\_TYSABRI\\_decembre\\_2010.pdf](http://www.biogenidec.fr/pdf/MLC_TYSABRI_decembre_2010.pdf).

78. Keane, J., et al., *Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor  $\alpha$ -neutralizing agent*. New England Journal of Medicine, 2001. **345**(15): p. 1098-1104.
79. Bongartz, T., Sutton, AJ, Sweeting, MJ, et al., *Anticorps anti-TNF thérapie dans la polyarthrite rhumatoïde et le risque d'infections graves et de tumeurs malignes: revue systématique et méta-analyse des effets nocifs rares dans les essais contrôlés randomisés*. JAMA Neurology, 2006. **295**: p. 2275 – 2285.
80. Carmona, L., Gomez-Reino, JJ, Rodriguez-Valverde, V., et al, *Efficacité des recommandations pour prévenir la réactivation de l'infection tuberculeuse latente chez les patients traités avec des antagonistes du facteur de nécrose tumorale*. Arthritis Rheum, 2005(52): p. 1766 – 1772.
81. ANSM. *RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT TYSABRI*. 2006 [cited 2020 February 2nd]; Available from: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/7dd770f03abcb283824afa70a3ce2c7b.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7dd770f03abcb283824afa70a3ce2c7b.pdf).
82. Vidal.fr. *MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION*. . 2020 [cited 2020 02 fevrier]; Available from: [https://www.vidal.fr/Medicament/tysabri-76090-modalites\\_manipulation\\_elimination.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/tysabri-76090-modalites_manipulation_elimination.htm).
83. Buraga I., P.R.E., *Multiple sclerosis and pregnancy: Current considerations*. . Sci. World J., 2014: p. 2014:513160.
84. Fagius J., B.J., *Normal outcome of pregnancy with ongoing treatment with natalizumab*. Acta Neurol. Scand. 2014, 2014: p. 129:e27–e29.
85. Schneider, H., et al., *Natalizumab treatment during pregnancy—effects on the neonatal immune system*. Acta Neurologica Scandinavica, 2013. **127**(1): p. e1-e4.
86. Haghikia, A., et al., *Natalizumab use during the third trimester of pregnancy*. JAMA neurology, 2014. **71**(7): p. 891-895.
87. Cristiano, L., et al., *Evaluation of Pregnancy Outcomes from the TYSABRI®(Natalizumab) Pregnancy Exposure Registry (P02. 127)*. 2013, AAN Enterprises.
88. Dubois, V., et al., *JC virus genotypes in France: molecular epidemiology and potential significance for progressive multifocal leukoencephalopathy*. The Journal of infectious diseases, 2001. **183**(2): p. 213-217.
89. von Andrian, U.H. and B. Engelhardt,  *$\alpha 4$  integrins as therapeutic targets in autoimmune disease*. 2003, Mass Medical Soc.

90. Ghosh, S., et al., *Natalizumab for active Crohn's disease*. New England Journal of Medicine, 2003. **348**(1): p. 24-32.
91. Rice, G.P., H.-P. Hartung, and P.A. Calabresi, *Anti- $\alpha$ 4 integrin therapy for multiple sclerosis: mechanisms and rationale*. Neurology, 2005. **64**(8): p. 1336-1342.
92. Orton, S.-M., et al., *Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study*. The Lancet Neurology, 2006. **5**(11): p. 932-936.
93. CAMARA, D. and M.F. BELAHSEN, *ROYAUME DU MAROC UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE*.
94. Belkhrichia .MR, D.F., Araqui., Houssaini et al *clinical ,paraclinical and evolving profile of multiple sclerosis about a series of 261 patients*. WCN, 2011: p. p967.
95. Trojano, M., et al., *Geographical variations in sex ratio trends over time in multiple sclerosis*. PLOS one, 2012. **7**(10): p. e48078.
96. Butzkueven, H., et al., *Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2014. **85**(11): p. 1190-1197.
97. Polman, C.H., et al., *A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis*. New England Journal of Medicine, 2006. **354**(9): p. 899-910.
98. Oturai, A.B., et al., *Efficacy of natalizumab in multiple sclerosis patients with high disease activity: a Danish nationwide study*. European journal of neurology, 2009. **16**(3): p. 420-423.
99. Melin, A., et al., *Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in a French cohort of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*. Journal of neurology, 2012. **259**(6): p. 1215-1221.
100. Blin, C., *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*. 2011.
101. Inc, B.I. *Elan Pharmaceuticals I. TYSABRI Prescribing Information, US Food and Drug Administration*. 2008 [cited 2020 25, September]; Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/appletter/2008/125104s0033ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2008/125104s0033ltr.pdf).
102. Giovannoni, G., P. Kinkel, and T. Vartanian, *Treating multiple sclerosis in the natalizumab era: risks, benefits, clinical decision making, and a comparison between North American and European Union practices*. Reviews in neurological diseases, 2007. **4**(4): p. 184.

103. Agency, E.M. *Tysabri Product Information*. 2009 [cited 2020 25,September]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tysabri>.
104. Morel, N., *Traitement de la sclérose en plaques par le natalizumab: évaluation des indications, de l'efficacité, de la tolérance, de la qualité de vie et du retentissement médico-économique au sein de la cohorte grenobloise*. 2012.
105. Kallweit, U., et al., *Sustained efficacy of natalizumab in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis independent of disease activity and disability at baseline: real-life data from a Swiss cohort*. *Clinical neuropharmacology*, 2012. **35**(2): p. 77-80.
106. Kieseier, B.C., et al., *Risks and benefits of multiple sclerosis therapies: need for continual assessment?* *Current opinion in neurology*, 2011. **24**(3): p. 238-243.
107. Warnke, C., et al., *Cerebrospinal fluid JC virus antibody index for diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy*. *Annals of neurology*, 2014. **76**(6): p. 792-801.
108. Rudick, R., et al., *Natalizumab: bench to bedside and beyond*. *JAMA neurology*, 2013. **70**(2): p. 172-182.
109. Wattjes, M.P., et al., *Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—establishing disease prognosis and monitoring patients*. *Nature Reviews Neurology*, 2015. **11**(10): p. 597.
110. Traboulsee, A., et al., *Revised recommendations of the consortium of MS centers task force for a standardized MRI protocol and clinical guidelines for the diagnosis and follow-up of multiple sclerosis*. *American Journal of Neuroradiology*, 2016. **37**(3): p. 394-401.
111. Yousry, T.A., et al., *Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy*. *New England Journal of Medicine*, 2006. **354**(9): p. 924-933.
112. Berger, J.R. and S. Houff, *Opportunistic infections and other risks with newer multiple sclerosis therapies*. *Annals of neurology*, 2009. **65**(4): p. 367-377.
113. Clifford, D.B., et al., *Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases*. *The Lancet Neurology*, 2010. **9**(4): p. 438-446.
114. VERMERSCH, P. and O. OUTTERYCK, *Leucoencéphalopathie multifocale progressive après biothérapies*. *La Lettre de l'infectiologue*, 2011. **26**(3): p. 101-105.

115. Vermersch, P., et al., *Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy*. *Neurology*, 2011. **76**(20): p. 1697-1704.