



**Place du NATALIZUMAB dans le traitement de la sclérose en
plaques :
Expérience du service de neurologie au CHU Hassan II de Fès
(À propos de 39 cas)**

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur BERRADA Asmae

Née le 13 Juillet 1991 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME NATIONAL DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : NEUROLOGIE

Encadré par : Professeur Siham BOUCHAL

Sous la direction du Professeur : Mohammed Faouzi

BELAHSEN

Session Juin 2023



SOMMAIRE

INTRODUCTION:	8
PATIENTS ET MÉTHODES :	13
Résultats	15
I. Données sociodémographiques :.....	16
II– Données cliniques et paracliniques.....	17
1– Forme évolutive.....	17
2– Délai diagnostique	17
3– Durée d’évolution avant la mise sous NTZ	17
4– Score EDSS au début du traitement par NTZ.....	18
5– Indication du NTZ.....	18
6– Traitements antérieurs	18
7– Nombre de poussées avant NTZ	19
8– Le statut JCV avant NTZ	19
9– Données radiologiques de l’IRM cérébro-médullaire : avant le début du traitement par NTZ	20
10– Année d’instauration du NTZ durant la période de l’étude et Nombre de cas mis sous NTZ par année.....	21
11– Évolution.....	22
a– Nombre de poussées sous NTZ.....	22

Place du NATALIZUMAB dans le traitement de la sclérose en plaques :
Expérience du service de neurologie au CHU Hassan II de Fès
(À propos de 39 cas)

b– EDSS après NTZ.....	23
c– L’effet rebond	23
d– Effets secondaires	26
e– Évolution Radiologique	27
▪ IRM de « Rebaseline »	27
▪ IRM de contrôle	28
f– Grossesse	28
12– Espacement des doses (EID) :	29
a– Indications de l’espacement des doses.....	30
b– Nombre de cures avant espacement des doses.....	31
c– Nombre de poussées après l’espacement des doses.....	32
d– EDSS avant et après l’espacement des doses.	32
e– IRM cérébrale avant espacement des doses.	32
f– IRM cérébrale après espacement des doses.....	32
13–Switch vers un autre traitement.....	32
a– Raisons du switch.....	33
b– EDSS après switch	34
Discussion.....	35
I– Données sociodémographiques :.....	36
II– Données cliniques et paraclinique.....	36

Place du NATALIZUMAB dans le traitement de la sclérose en plaques :
Expérience du service de neurologie au CHU Hassan II de Fès
(À propos de 39 cas)

1–	Forme évolutive.....	36
2–	Score EDSS au début du traitement par NTZ.....	37
3–	Indications du NTZ	37
4–	Traitements antérieurs	39
5–	Nombre de poussées avant NTZ	39
6–	Le statut JCV avant NTZ	39
7–	IRM cérébro-médullaire avant le début de traitement par NTZ.....	40
8–	Évolution.....	40
a–	Nombre de poussées sous NTZ.....	40
b–	EDSS après NTZ.	41
c–	L’effet rebond	41
d–	Effets secondaires	42
e–	Évolution Radiologique	44
f–	Grossesse	45
9–	Espacement des doses :	46
a–	Indication.....	46
b–	Évolution après espacement des doses.	47
10–	Switch vers un autre traitement	48
	Synthèse :	51
	Conclusion:	54

Place du NATALIZUMAB dans le traitement de la sclérose en plaques :
Expérience du service de neurologie au CHU Hassan II de Fès
(À propos de 39 cas)

Références:..... 57

Liste des abréviations :

AZT : Azathioprine

ARR : Annualized relapse rate : Taux de poussées annuel

DMT : Disease modifying treatment : Traitement modificateur de la maladie

EDSS: Expanded Disability Status Scale

EID: Extended–interval dosing: Espacement des doses

FDA: Food and drug administration

IFN Béta : Interféron béta

IRM: Imagerie par résonance magnétique

IS: Immunosuppresseur

JCV: John Cunningham virus

LEMP: Leucoencéphalopathie multifocale progressive

MS PATHS: Multiple Sclerosis Partners Advancing Technology and Health Solutions

MSIF: Multiple Sclerosis International Federation

NEDA: No Evidence of Disease Activity

NTZ: Natalizumab

Pw MS: Person with Multiple sclerosis: personnes atteintes de sclérose en plaques

Q4W: Natalizumab administered intravenously every 4 weeks

SEP : Sclérose en plaques

SID: Standard–interval dosing: Interval standard entre les doses

SEP RR: Sclérose en plaque récurrente rémittente

SNC : Système nerveux central

Place du NATALIZUMAB dans le traitement de la sclérose en plaques :
Expérience du service de neurologie au CHU Hassan II de Fès
(À propos de 39 cas)

TAP: Taux annualisé de poussées

TOP: Tysabri Observational Program

TOUCH: TYSABRI Outreach: United Commitment to Health

TYSTEN: TYSabri TEN years

INTRODUCTION

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique du système nerveux central (SNC) avec des caractéristiques pathologiques de démyélinisation et de perte axonale.[1]

Selon la Fédération Internationale de la Sclérose en Plaques (Multiple Sclerosis International Federation – MSIF) il existe environ 2,8 millions de patients atteints de SEP dans le monde avec une tendance à la hausse[2], 85 % à 90 % des patients présentent une évolution récurrente et rémittente (RR) des symptômes neurologiques, avec une apparition récurrente des lésions inflammatoires dans le cerveau et dans la moelle épinière, entraînant une démyélinisation et, potentiellement une perte axonale. [3], [4]

Le Natalizumab (NTZ) est un anticorps monoclonal humanisé, dirigé contre la sous unité alpha 4 des intégrines alpha 4 b1 et alpha 4 b7 qui sont exprimées à la surface des cellules mononucléaires circulantes, ce qui empêche leur entrée dans le système nerveux central (SNC) à travers la barrière hémato-encéphalique.[5]

Le NTZ est le premier anticorps monoclonal approuvé pour le traitement de SEP-RR hautement active [6].

En 2004, il a été approuvé par la FDA pour les formes récurrentes de SEP par l'essai AFFIRM, et pour le traitement de la maladie de Crohn modérément à sévèrement active [7].

Cependant, quelques mois après sa première approbation, le NTZ a été temporairement retiré du marché parce que trois personnes ont développé une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), dont deux ont reçu le

Place du NATALIZUMAB dans le traitement de la sclérose en plaques :
Expérience du service de neurologie au CHU Hassan II de Fès
(À propos de 39 cas)

NTZ pour une SEP dans l'essai SENTINEL, et un qui l'a reçu pour la maladie de Crohn.[8]

En 2006, le NTZ administré par perfusion intraveineuse a été réintroduit sur le marché avec un avertissement des risques de LEMP, et avec un programme restreint spécial, connu sous le nom de Tysabri Outreach Unified Commitment to Health (TOUCH), pour minimiser les risques de l'utilisation de ce médicament. [8]

Dans l'Union européenne, le NTZ administré par voie intraveineuse en perfusion a été approuvé en 2006 pour les adultes atteints de SEP-RR très active, lorsque la maladie n'a pas répondu à l'IFN-béta ou à l'acétate de glatiramère, ou d'emblée dans les formes sévères qui s'aggravent rapidement.[9]

En 2021, la Commission européenne a accordé une autorisation de mise sur le marché pour le NTZ en injection sous-cutanée pour traiter la SEP-RR, basée sur données des essais DELIVER et REFINE.[7]

Indiqué en monothérapie pour le traitement des personnes atteintes de SEP récurrente-rémittente, le NTZ permet de réduire la fréquence des poussées cliniques, de diminuer le nombre et le volume des lésions cérébrales actives en imagerie par résonance magnétique (IRM) et de retarder la progression du handicap physique.[10]

Le NTZ administré par voie intraveineuse toutes les 4 semaines (Q4W) est un traitement efficace des formes récurrentes de sclérose en plaques, ce

qui a été démontré par des essais cliniques randomisés et des preuves dans les études de « vraie vie ». [11]

Cependant, le traitement par NTZ est associé à un risque accru de LEMP. Cette infection rare est causée par un agent pathogène communément appelé virus John Cunningham (JCV). L'indice d'anticorps JCV est utilisé pour l'évaluation du risque de LEMP associé au NTZ [1]

Bien que de nombreuses études internationales de « vraie vie » ont ajouté des preuves que le NTZ est un traitement très efficace pour la SEP récurrente, les rapports de stratégies pour minimiser le risque de LEMP ont fourni aux cliniciens des options pour optimiser les bénéfices du traitement par NTZ. Le risque de LEMP est la raison la plus fréquente d'arrêt du traitement par NTZ.[10]

La sélection des patients, le changement de protocoles minimisant les périodes de sevrage (wash out), la prise en charge des patients après l'arrêt du NTZ, les stratégies de gestion des risques impliquant des tests d'anticorps anti-virus John Cunningham (JCV), l'éducation des patients, et l'espacement des doses ou « Extended Interval Dosing » (EID) sont des stratégies clés pour optimiser la prise en charge des patients sclérose en plaques recevant du NTZ. [10]

Dans une analyse rétrospective du registre TOUCH, l'espacement des doses (EID) de NTZ avec une moyenne d'intervalle de dosage d'environ toutes les six semaines, a été associé avec un risque significativement plus faible de LEMP que l'intervalle standard de dosage de quatre semaines. [6]

Récemment, certaines études observationnelles ont montré qu'un traitement par NTZ avec des intervalles de dosage de six à huit semaines offrent une efficacité comparable par rapport un intervalle standard. [7]

Objectifs de l'étude :

- Identifier les caractéristiques cliniques, radiologiques et évolutives de patients marocains traités par le NTZ.
- Décrire le statut JCV ainsi que le risque de LEMP chez ces patients
- Décrire notre expérience avec l'espacement des cures.

PATIENTS ET MÉTHODES

Place du NATALIZUMAB dans le traitement de la sclérose en plaques :
Expérience du service de neurologie au CHU Hassan II de Fès
(À propos de 39 cas)

Nous avons mené une étude rétrospective portant sur 39 patients suivis pour SEP au service de neurologie au CHU Hassan II de Fès, qui ont été traités par NTZ. La durée de l'étude est de 8 ans, allant de février 2015 à février 2023.

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux enregistrés sur le système informatique hospitalier du CHU Hassan II de Fès « HOSIX ».

Critères d'inclusion

Nous avons inclus tous les patients ayant une SEP définie selon les critères de Mac Donald 2010 puis 2017, qui sont traités par NTZ durant la période de l'étude (annexe 1 et 2)

Critères d'exclusion

Patients qui ont été mis sous NTZ durant une période inférieure à 6 mois et perdus de vue.

RÉSULTATS

I. Données sociodémographiques :

1 – Le Sexe

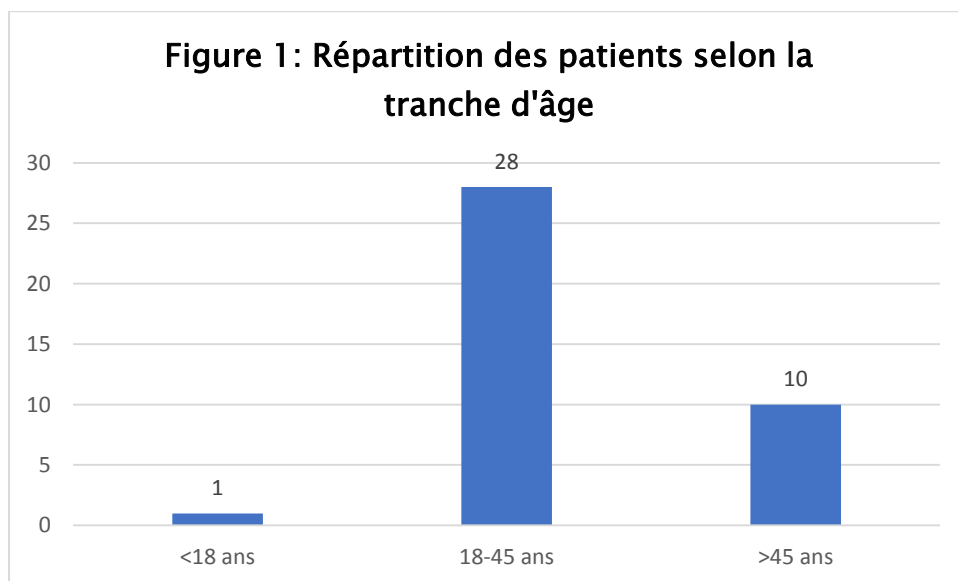
La population étudiée était de prédominance féminine (30 femmes et 9 hommes), soit respectivement 76.9% et 23.1%, et un sexe ratio H/F de 0.3.

2 – L'âge

L'âge moyen de patients était de 36 ans ; avec des âges extrêmes entre 12 et 68 ans.

L'âge moyen au début de la maladie était de 30 ans.

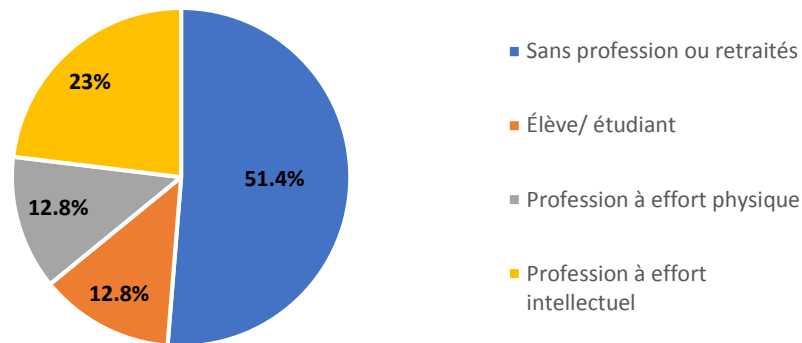
La majorité des patients soit 71.7% avaient un âge entre 18 et 45 ans.



3 – Situation professionnelle

51% étaient sans profession ou retraités, 23% des patients avaient une profession à effort intellectuel, 12.8% avait une profession à effort physique et 12.8% étaient des étudiants.

Figure 2: Répartition des patients selon la situation professionnelle



II. Données cliniques et paracliniques

1 – Forme évolutive

Tous les patients traités par NTZ avaient une sclérose en plaques récurrente rémittente active.

2 – Délai diagnostique

Le délai diagnostique est défini par la durée entre la 1ère symptomatologie et la confirmation du diagnostic de SEP.

Ce délai était variable dans notre série ; allant d'un mois à 9 ans, avec une moyenne de 2 ans et demi.

3 – Durée d'évolution avant la mise sous NTZ

La durée entre la 1ère symptomatologie et la mise sous NTZ a varié entre 2 mois et 15 ans avec une moyenne de 4 ans et demi.

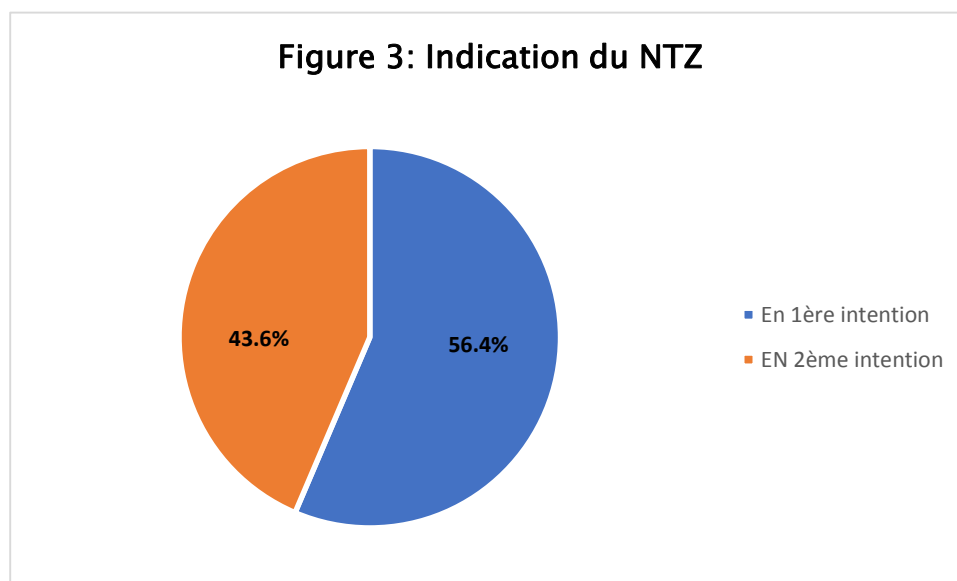
4– Score EDSS au début du traitement par NTZ

Le score EDSS au début du traitement par NTZ variait entre 0 et 7 avec un score moyen de 3,5.

5– Indication du NTZ

Plus de la moitié des patients, soit 56,4% ont été mis sous NTZ en 1ère intention du fait de l'activité clinique de la maladie ou d'une charge lésionnelle importante sur l'IRM cérébrale.

Le reste des patients, soit 43.6% ont été mis sous NTZ en 2ème intention après différents traitements de 1ère et/ou de 2ème ligne.



6– Traitements antérieurs

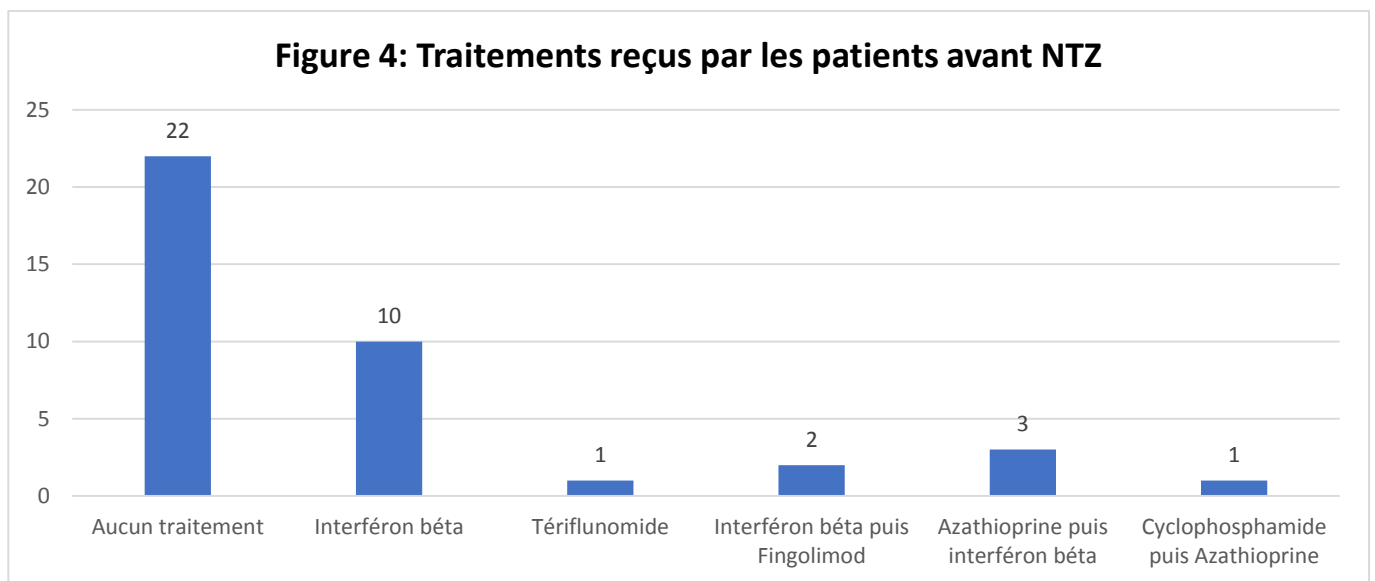
Le traitement par NTZ était précédé par différents traitements chez 43.6% (17 patients). Le traitement le plus prescrit avant l'instauration du NTZ était l'interféron bêta, et ceci comme traitement initial chez 10 patients et

Place du NATALIZUMAB dans le traitement de la sclérose en plaques :
Expérience du service de neurologie au CHU Hassan II de Fès
(À propos de 39 cas)

après l'Azathioprine chez 3 patients. Deux patients étaient initialement sous Fingolimod.

Un seul patient était sous Tériflunomide et un autre sous cyclophosphamides puis Azathioprine.

Au total, 4 patients étaient sous traitement immunosuppresseur (Azathioprine et/ ou Cyclophosphamide) avant la mise sous NTZ ce qui augmente le risque de LEMP. Le choix de mettre sous NTZ était basé sur l'activité de maladie avec une surveillance clinique, radiologique ainsi que de l'index JCV de façon plus rapprochée.



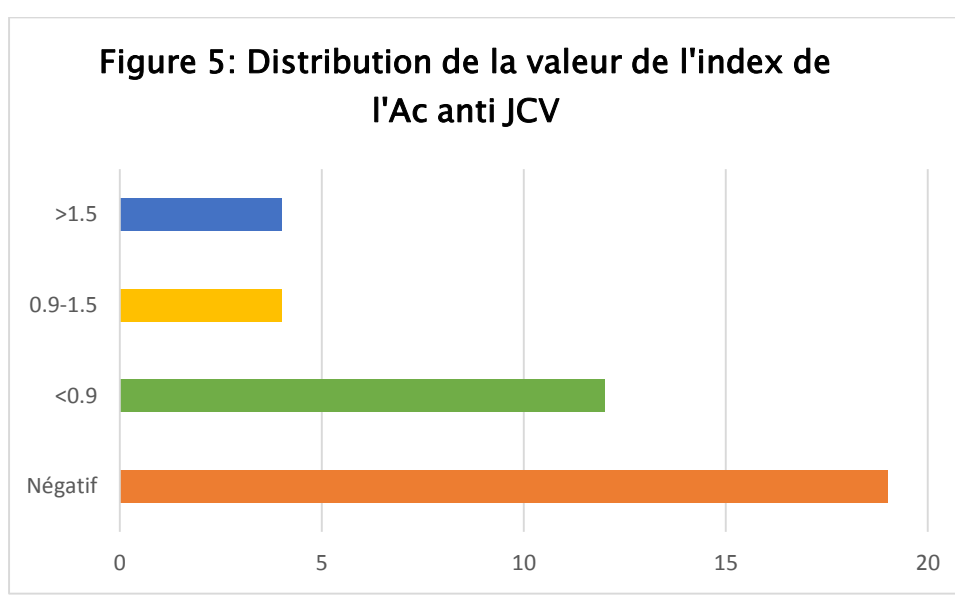
7- Nombre de poussées avant NTZ

Le taux de poussées durant les 12 mois avant NTZ était entre une et 5 poussées avec une moyenne de 2 poussées.

8- Le statut JCV avant NTZ

L'index des Ac anti JCV a été fait chez tous les patients avant de décider de les mettre sous NTZ comme traitement de fond.

L'index était négatif chez 19 patients soit 48,72 % et positif chez 20 patients soit 51,28%. Chez ces derniers, l'index JCV était inférieur à 0.9 chez 12 patients et supérieur à 0.9 chez 8 patients. Ces patients, et malgré le risque de LEMP, ont été mis sous NTZ après avoir estimé que le bénéfice était supérieur au risque et après en avoir discuté avec les patients concernés.

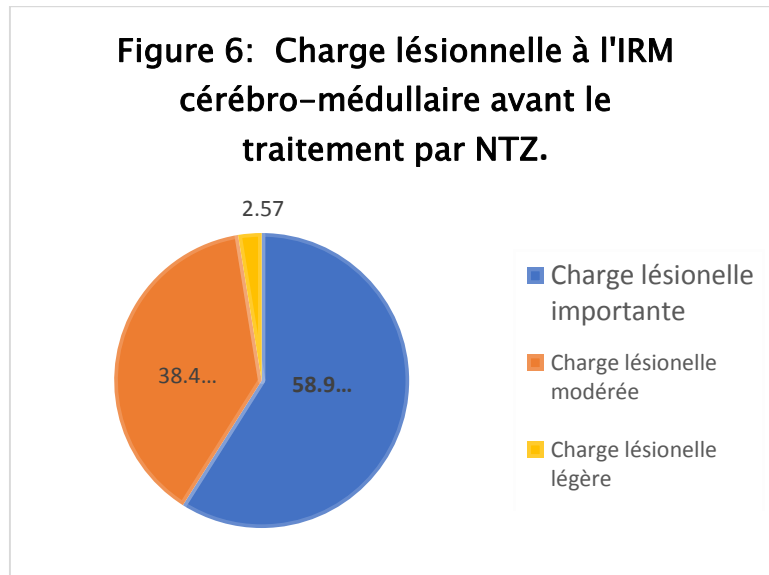


9– Données radiologiques de l'IRM cérébro-médullaire : avant le début du traitement par NTZ

–La charge lésionnelle à l'IRM cérébro-médullaire chez les patients mis sous NTZ était importante chez 23 patients et modérée chez 15 patients soit 58,97% et 38.46% respectivement. Une seule patiente avait une charge lésionnelle légère.

–Tous les patients avaient des lésions cérébrales en sus-tentorial dont 31 avaient également des lésions de la fosse cérébrale postérieure soit 79.48% des cas. Vingt-quatre patients soit 61,53% avait des lésions médullaires.

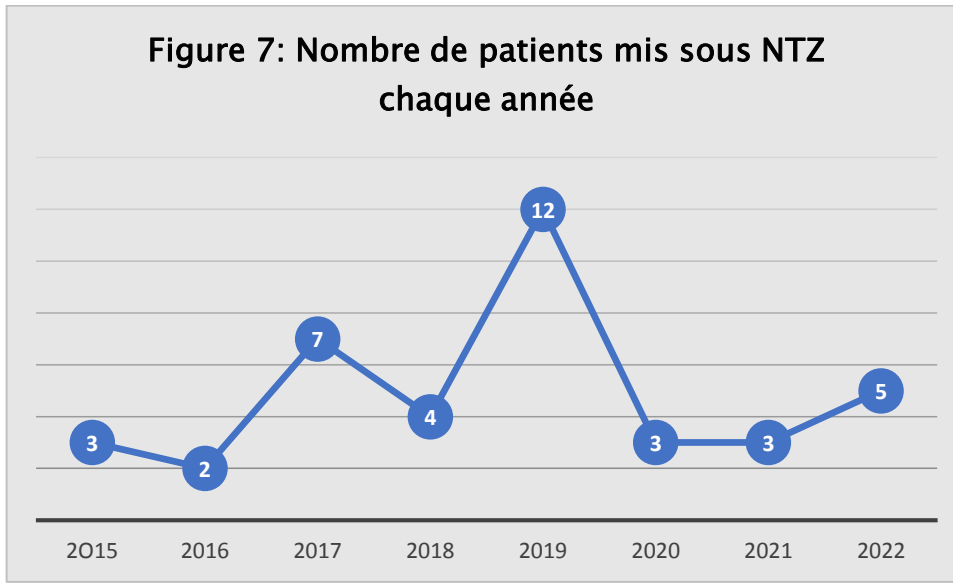
–L'IRM cérébro-médullaire a objectivé une atrophie cérébrale chez 5 patients.



10–Année d’instauration du NTZ durant la période de l’étude et **Nombre de cas mis sous NTZ par année**

Durant les années de l’étude, le nombre de patients mis sous NTZ chaque année était différent, il était bas lors de la 1^{ère} année en 2015 où le NTZ a été prescrit chez 3 patients. Avec un pic de prescription en 2019, ayant été prescrit chez 12 patients.

La prescription a nettement diminué durant les années de pandémie COVID 19, avec une légère augmentation cette dernière année.



11-Évolution

a-Nombre de poussées sous NTZ

Aucun patient n'a présenté de poussées durant les 12 premiers mois sous NTZ. Une seule poussée a été retenue dans notre série, il s'agit d'une poussée sensitive, avec une hypoesthésie de la partie inférieure de l'hémiface gauche qui a régressé complètement et spontanément en 04 jours et ceci après 2 ans de traitement.

L'IRM cérébrale a été réalisée en urgence pour éliminer une LEMP. Elle n'a pas montré de nouvelles lésions T2 et FLAIR ni prise de contraste.

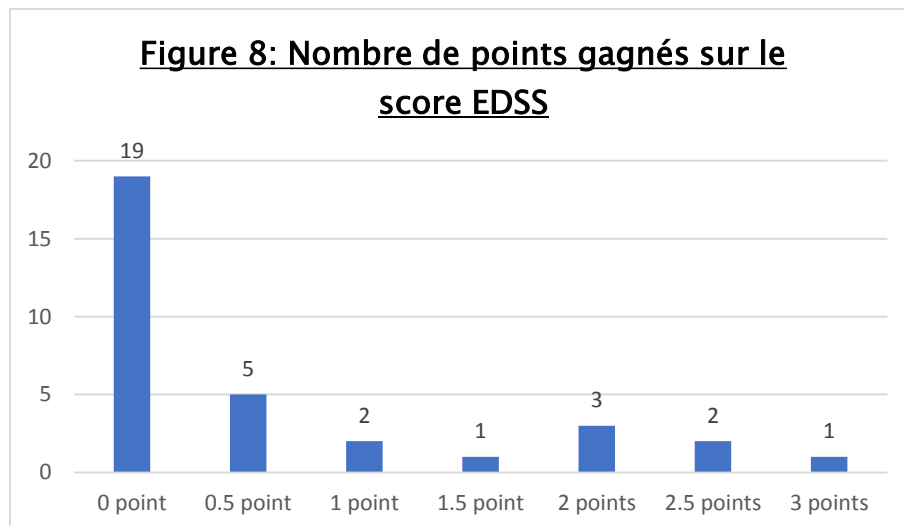
Le taux annualisé de poussées (TAP) est 0.0076.

b- EDSS après NTZ

Le score EDSS avant NTZ chez les patients suivis pendant un an ou plus, était entre 0 et 7 avec un score moyen de 3.5. Après une année de traitement le score EDSS variait entre 0 et 7 avec un score moyen de 3.

L'évolution a été marquée par une stabilité chez 19 patients, soit 57,57% des patients.

Une amélioration du score EDSS a été notée chez le reste des 14 patients, ayant gagné entre 0.5 et 3 points. Aucune aggravation n'a été notée.



c- L'effet rebond

Une aggravation clinique a été notée chez 2 patients à cause d'un arrêt de traitement de 3 mois du fait d'une inaccessibilité au traitement durant la période COVID. La reprise du traitement a permis, aux patients de retrouver leur score EDSS initial après 3 mois. (Tableau I)

Place du NATALIZUMAB dans le traitement de la sclérose en plaques :
Expérience du service de neurologie au CHU Hassan II de Fès
(À propos de 39 cas)

Tableau I : Présentation clinique, radiologique et évolution des patients ayant présenté un effet rebond à cause d'un arrêt de traitement par NTZ

Patient /Age	Nombre de cures reçus	Durée de l'arrêt de NTZ	EDSS avant	Type d'aggravation	EDSS lors de l'aggravation	IRM cérébrale	Traitement reçu	EDSS à j15	EDSS après 03 mois
P1 26 ans	8	3 mois	1.5	Fonction sensitive	2.5	nouvelles lésions Flair prenant le contraste	solumédrol: 1g/jour pendant 05 jours	2.5	1.5
P2 30 ans	14	3 mois	4.5	Fonction cérébelleuse	7	nouvelles lésions Flair prenant le contraste	solumédrol: 1g/jour pendant 05 jours + 7 séances d'échanges plasmatiques	6	4.5

L'aggravation clinique a été accompagnée par l'apparition d'anomalies à l'IRM cérébrale. Pour la première patiente, il a été noté 7 nouvelles lésions prenant le produit de contraste (figure 8). Pour la deuxième patiente, une apparition de multiples lésions avec extension des anciennes lésions, associée à un rehaussement intense et diffus des plages lésionnelles.

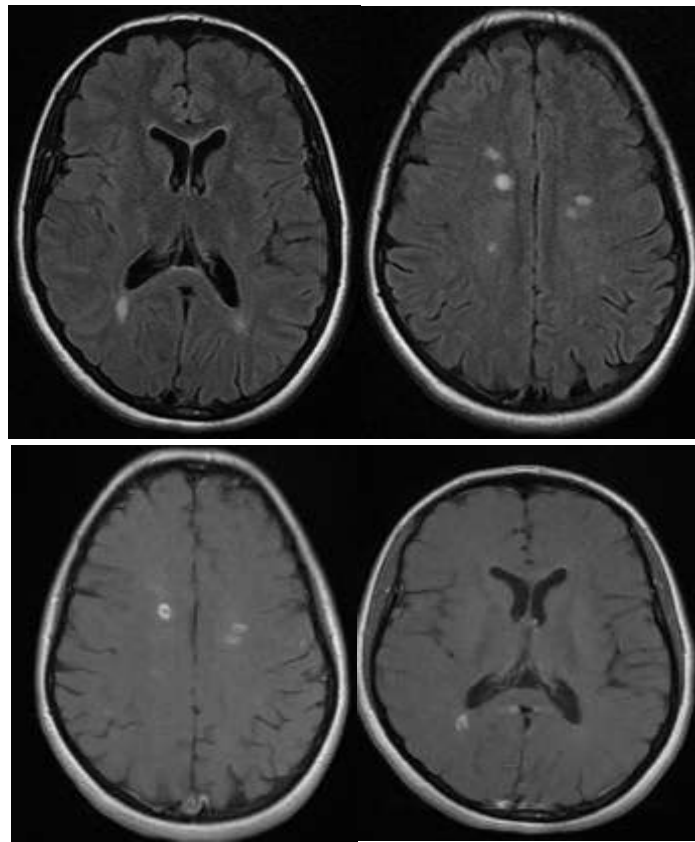


Figure 9 : IRM cérébrale séquences T2 Flair et T1 injectée lors de l'aggravation de la patiente N°1 montrant de nouvelles lésions prenant le contraste

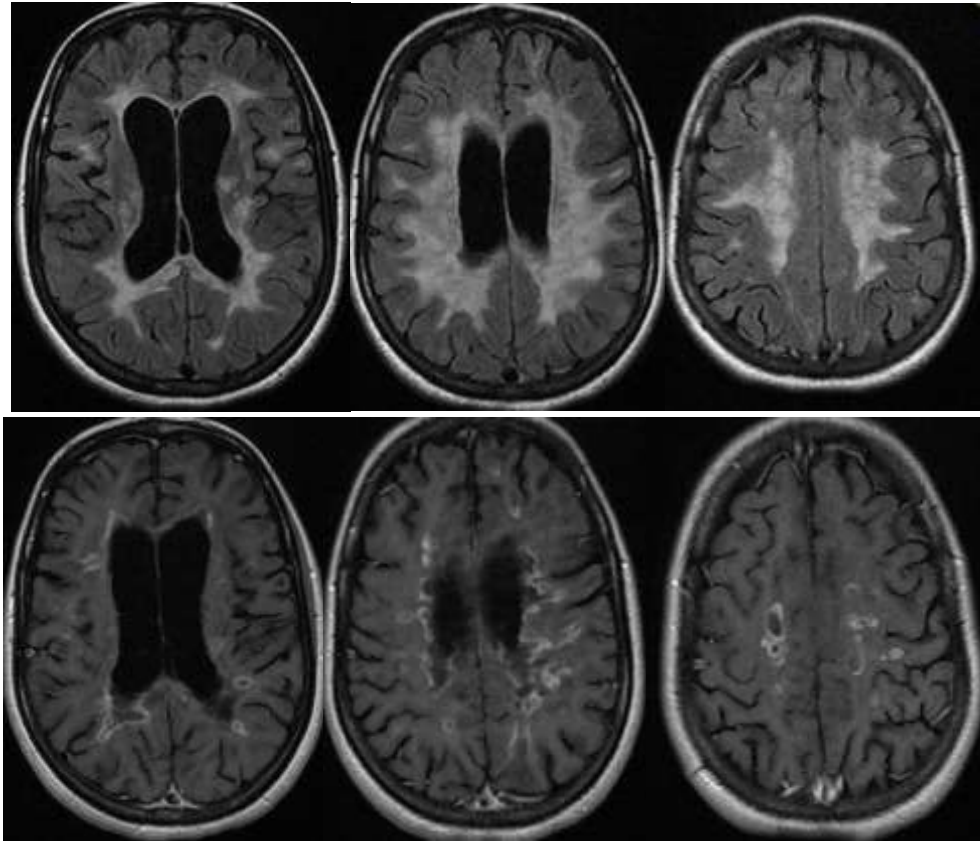


Figure 10 : IRM cérébrale séquences T2 Flair et T1 injectée lors de l'aggravation de la patiente N°2 montrant l'apparition des plages lésionnelles avec rehaussement intense.

d- Effets secondaires

Un seul patient a présenté un effet secondaire au NTZ ; il s'agit d'une anémie sévère. On a retenu une anémie secondaire au NTZ. Un switch a été fait alors vers le Rituximab et l'évolution était marquée par une amélioration de son anémie. Le patient n'a pas présenté de rechute de son anémie. Aucun cas de LEMP n'a été noté.

a– Statut JCV de contrôle

Un contrôle du statut JCV a été fait systématiquement chaque 6 mois chez tous les patients.

Le choix du NTZ chez les patients ayant un indexe JCV positif était basé sur l'efficacité du traitement dans les formes récurrentes rémittentes et le manque de choix d'autres traitements aussi efficaces dans notre pays.

La surveillance radiologique chez ces patients était également rapprochée avec une IRM cérébro-médullaire chaque 03 mois pour les patients ayant un JCV supérieur à 0,9.

Deux patients parmi les 19 initialement négatifs (10,5%), ont positivé leur indexe JCV (respectivement 0.24 et 2.13). Deux patients avaient un index JCV inférieur à 0.9 devenant supérieur à 0.9, un autre patient qui avait un indexe entre 0.9 et 1.5, est devenu supérieur à 1.5. Une seule patiente a présenté une diminution de son index JCV. Il était supérieur à 0.9, resté positif mais inférieur à 0.9.

e–Évolution Radiologique

- **IRM de « Rebaseline »**

Dans notre série, 33 patients sont suivis depuis plus de 06 mois. Vingt-deux de ces patients ont bénéficié d'une IRM de rebaseline à 06 mois soit 66,66% des cas.

L'IRM de « rebaseline » a objectivé une stabilité voire une amélioration de l'imagerie dans la grande majorité des cas.

Il s'agit d'une stabilité de la charge lésionnelle chez 18 patients soit 81.81%, et une amélioration avec régression de la charge lésionnelle chez 2 patients.

Uniquement 2 patients de notre série ont présenté une seule nouvelle lésion sus tentorielle. Ces 2 patients étaient stables sur le plan clinique, et les lésions retenues n'ont pas été considérées comme une inefficacité du traitement.

Plusieurs IRM cérébro-médullaires de contrôle ont été réalisées par la suite chez ces 2 patients et elles ont toutes montré une stabilité de la charge lésionnelle et aucune nouvelle lésion n'est apparue.

- **IRM de contrôle**

Une IRM cérébro-médullaire de contrôle à un an, a été réalisée chez tous les patients qui a montré dans tous les cas, une stabilité de la charge lésionnelle. Les IRM cérébro-médullaires étaient réalisées par la suite chaque 6 mois. Pour les patients ayant un risque significatif de LEMP, l'IRM a été réalisée chaque 3 mois. Elles ont également montré une stabilité de l'imagerie chez tous les patients.

f- Grossesse

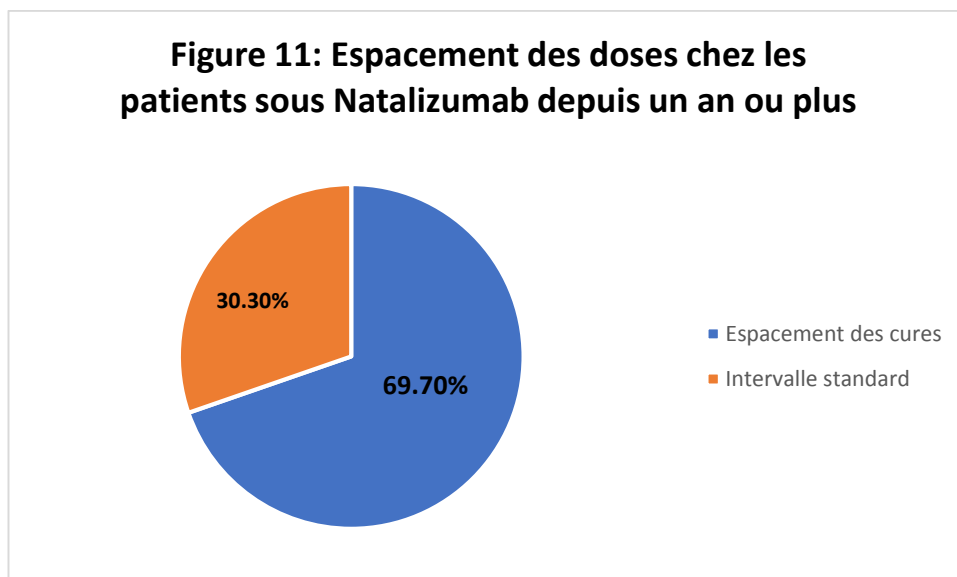
Parmi les 30 patientes de notre série, deux grossesses sont notées. La 1^{ère} patiente était déjà sous NTZ, en raison d'un désir de grossesse, le traitement a été poursuivi avec un espacement des doses à 6 semaines au lieu de 4, avec une dernière perfusion au 8^{ème} mois et une reprise du traitement après l'accouchement.

La 2^{ème} patiente qui était sous Fingolimod, et en raison du désir de grossesse, un arrêt de Fingolimod et un changement thérapeutique était discuté, mais la patiente a arrêté d'elle-même la contraception en même temps que l'arrêt de Fingolimod. A 10 semaines d'aménorrhée, elle a fait une poussée motrice avec de nouvelles lésions T2 sur l'IRM. Le NTZ a été instauré. Après son accouchement, la patiente a préféré rester sous NTZ.

L'accouchement s'est fait par voie basse pour les 2 patientes menant à des nouveaux nés en bonne santé. Aucune thrombocytopénie ni anémie n'a été notée chez les 2 nouveaux nés.

12-Espacement des doses (EID) :

L'intervalle entre les cures de NTZ est initialement de 4 semaines pour tous les patients. L'espacement des doses a été envisagé après une année de traitement (12 cures) et instauré chez 23 patients soit 69.69%.



a– Indications de l'espacement des doses

- La première raison d'un espacement des doses à 6 semaines a été proposé chez les patients sous NTZ depuis plus d'un an, durant la pandémie COVID19 pour diminuer les fréquentations à l'hôpital et réduire le risque de contagion. Il était instauré chez 10 patients soit 43.47%.
- L'espacement a été instauré chez 5 patients qui avaient un risque de LEMP significatif (JCV positif et 2 ans de traitement) (tableau II).
- Après la période COVID, et vu l'expérience acquise par l'équipe dans l'espacement des doses, des patients qui avaient dépassé 12 cures ont également bénéficié d'un espacement des doses à 6 semaines pour des raisons économiques. Ceci a concerné 7 patients soit 30.43% des cas. Pour cette indication, l'espacement a été fait après une stabilité clinique et radiologique d'au moins 12 mois.
- Un espacement entre les cures a été instauré chez une patiente en raison de sa grossesse.

Place du NATALIZUMAB dans le traitement de la sclérose en plaques :
Expérience du service de neurologie au CHU Hassan II de Fès
(À propos de 39 cas)

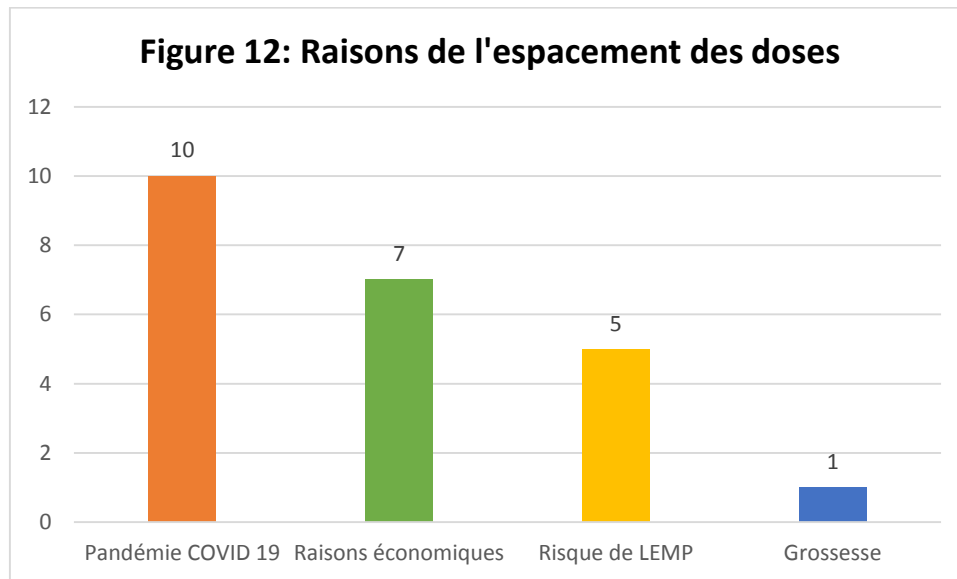


Tableau II : Risque de LEMP chez les patients sous NTZ avant espacement des doses

Patient/Âge	Index JCV avant espacement des doses	Durée d'exposition avant espacement des doses en mois	Nombre de cures reçues avec un intervalle standard	ATCD de traitement IS	Risque de LEMP
1 / 46 ans	1.64	25	26	Non	2.6/1000
2 / 57 ans	1.98	42	38	Non	6.8/1000
3 / 57 ans	0.94	55	50	Non	2.4/1000
4 / 49 ans	1.21	34	30	Azathioprine	3.6/1000
5 / 31 ans	0.48	47	42	Azathioprine	8.3/1000

b– Nombre de cures avant espacement des doses

Le nombre de cures reçus de NTZ avant l'espacement des doses était entre 12 et 68 cures avec une moyenne de 28 cures.

c– Nombre de poussées après l'espacement des doses

Aucune poussée n'a été retenue chez les patients sous NTZ après l'espacement des cures.

d– EDSS avant et après l'espacement des doses.

Le score EDSS sous NTZ avant le début de l'espacement inter-cures variait entre 0 et 6.5 avec un score moyen de 2.5.

Le score EDSS de contrôle après l'espacement des cures variait entre 0 et 6.5 avec un score moyen de 2 comparé à un score moyen de 2.5 avant le début de l'espacement.

e– IRM cérébrale avant espacement des doses.

Une IRM cérébrale de contrôle a été réalisée avant de commencer l'espacement des cures chez 15 patients, soit 65.21%.

Toutes les IRM de contrôle ont montré une stabilité voire une amélioration. Il s'agit d'une stabilité de la charge lésionnelle chez 22 patients et une régression de la charge lésionnelle chez une patiente.

f– IRM cérébrale après espacement des doses

Une IRM cérébrale de contrôle après l'espacement entre les cures a été faite chez 13 patients, soit 56,52%. Elle a objectivé une stabilité de la charge lésionnelle chez 12 patients et une régression de cette charge chez une patiente.

13–Switch vers un autre traitement

Le switch vers un autre traitement a été effectué chez 14 patients soit 35.9% des cas, dont 4 ont été faits vers l'Ocrélizumab et 10 vers le Rituximab.

Le switch a été réalisé sans période de Wash out.

Place du NATALIZUMAB dans le traitement de la sclérose en plaques :
Expérience du service de neurologie au CHU Hassan II de Fès
(À propos de 39 cas)

a- Raisons du switch

- Switch vers Ocrélizumab

Nous avons switché le traitement de fond chez 4 patients de notre série vers Ocrélizumab, dont 2 en raison d'un risque de LEMP significatif (respectivement 3/1000 et 8/1000). Pour les 2 autres patients, vu difficulté à faire des contrôles cliniques et radiologiques rapprochés, et après une longue durée de traitement par NTZ (64 et 84 mois) il a été également décidé de switcher vers un traitement par Ocrelizumab permettant des cures semestrielles. (Tableau III)

Tableau III : Risque de LEMP chez les patients sous NTZ avec switch vers Ocrélizumab

Patient/Âge	Sérologie JCV avant Ocrélizumab	Durée d'exposition par mois	Nombre de cures	ATCD de traitement immunosuppresseur	Risque de LEMP
1 / 57 ans	0.68	64	56	Non	0.6/1000
2 / 46 ans	1.64	36	28	Non	3/1000
3 / 57 ans	2.52	60	43	Non	8/1000
4 / 41 ans	0.24	84	82	Non	0.6/1000

- Switch vers Rituximab

Dix patients sont mis sous Rituximab après traitement par NTZ.

Chez 5 patients, le switch était justifié pour des raisons de non disponibilité du NTZ à l'hôpital durant la pandémie COVID 19.

Le switch a été fait chez 4 patients en raison d'un risque de LEMP significatif (tableau IV).

Place du NATALIZUMAB dans le traitement de la sclérose en plaques :
Expérience du service de neurologie au CHU Hassan II de Fès
(À propos de 39 cas)

Le switch a été fait vers Rituximab et non Ocrelizumab pour des raisons de facilités d'accès et de disponibilité du Rituximab à l'hôpital.

Le dernier switch concerne le patient qui a présenté une anémie sévère comme effet secondaire au NTZ.

**Tableau IV : Risque de LEMP chez les patients sous NTZ avec switch
vers Rituximab**

Patient/Âge	Sérologie JCV avant Rituximab	Durée d'exposition par mois	Nombre de cures reçues	ATCD de traitement immunosuppresseurs	Risque de LEMP
1 / 34 ans	4.65	30	24	Non	2.6/1000
4 / 27 ans	1.21	54	41	Azathioprine	8.4/1000
5 / 49 ans	0.56	50	41	Azathioprine	8.4/1000
6 / 31 ans	Négatif	72	65	Azathioprine	5.5/1000

b– EDSS après switch

Chez tous les 14 patients pour qui un switch vers un autre traitement a été effectué, le score EDSS est resté stable durant toute la période de suivi, et ceci après un suivi moyen de 16,7 mois pour les patients mis sous Rituximab et de 4.5 mois pour les patients mis sous Ocrélizumab. Le suivi court des patients sous Ocrélizumab est expliqué par la disponibilité récente de ce traitement dans notre formation.

DISCUSSION

I-Données sociodémographiques :

1-Le sexe :

Dans notre série, la population étudiée était de prédominance féminine avec 76.9% des femmes et un sexe ratio H/F de 0.3 ce qui se rapproche de l'étude de Ryerson et al. aux États Unis [11], et comparable à l'étude de Riacho et al. en Espagne qui comporte 87% des femmes [5].

L'étude AFFIRM (The Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing remitting multiple sclerosis) comporte 70% des femmes et l'étude TOP (The Tysabri Observational Program) 72%.[12].

2-Âge

L'âge moyen de diagnostic de SEP dans notre série était de 30 ans, ce qui est comparable à un âge moyen de 33 ans dans la série de Santiago-Setien et al. en Espagne [13] et dans l'étude de Riacho et al. [5], et un âge moyen de 29.1 ans dans l'étude TYSTEN (TYSabri TEN years) de K. Bigaut et al. en France[14]. L'Age moyen dans l'étude TOP était de 37.2 ans [12].

II- Données cliniques et paraclinique

1-Forme évolutive

Le NTZ est indiqué dans le traitement de SEP-RR hautement active [6], c'est un des traitements les plus efficaces et à action rapide pour le traitement de SEP-RR [13]. Tous les patients de notre série sont mis sous NTZ après avoir retenu une SEP RR active sur des données cliniques et de l'imagerie.

2–Score EDSS au début du traitement par NTZ

Le score EDSS au début de traitement par NTZ dans notre série variait entre 0 et 7 avec un score moyen de 3,5 ce qui est comparable à un EDSS moyen à 3 dans l'étude TYSTEN [14]. Un EDSS initial moyen à 3 (allant de 1.5 à 6.5) était décrit dans l'étude Italienne de L. Prosperini et al. [15]

Il était plus élevé que celui dans la série de Riacho et al. avec un EDSS moyen de 2 variant entre 1 et 3.5 [5]. Un EDSS moyen de 2 était également noté dans la série de Santiago–Setien et al. allant de 0 à 6 [13]. Notre EDSS moyen était moins élevé que celui de l'étude de N. Oudrer et al. à Oran avec un EDSS moyen à 4.9[16]. (Tableau V)

Tableau V : EDSS initial avant le début du traitement par NTZ dans notre série comparé aux autres études

Étude	TOP	TYSTEN	L.Prospérini et al.	Riacho et al.	Santiago– Setien et al.	N. Oudrer et al.	Notre série
EDSS initial moyen	3.5	3	3	2	2	4.9	3.5

3–Indications du NTZ

Le NTZ est indiqué en monothérapie comme traitement de fond chez les adultes présentant des formes très actives de sclérose en plaques rémittente–récurrente (SEP–RR) 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.

Place du NATALIZUMAB dans le traitement de la sclérose en plaques :
Expérience du service de neurologie au CHU Hassan II de Fès
(À propos de 39 cas)

– Patients présentant une SEP-RR sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à une 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. [10]

– Dans notre série, le traitement par NTZ était instauré en 1ère intention chez plus de la moitié des patients soit 56,4%. Il était prescrit en 1ère intention chez 33,33% des patients de la série de Santiago-Setien et al. [13] et celle de Riacho et al. [5]. Uniquement 11,8% des patients de l'étude TYSTEN[14] et 10% de l'étude TOP étaient naïfs de DMT lors de la prescription du NTZ[12].

(Tableau VI)

La prescription du NTZ en première intention dans notre série peut être expliqué par la sévérité particulière des cas de SEP dans notre pays. Cette particularité a été mise en évidence par l'étude multicentrique Marocaine de Araqi-Houssaini et al. qui a objectivé un index de progression plus important dans la population marocaine par rapport aux séries occidentales [17]. Ces résultats étaient similaires aux études de sévérité de SEP des nord Africains migrants en Europe[18]–[20].

Tableau VI: Indication du NTZ en 1ère intention dans notre série comparée aux autres études

Étude	TOP	TYSTEN	Riacho et al.	Santiago-Setien et al.	Notre série
Pourcentage des patients ayant reçu NTZ en 1ère intention	10%	11.8%	33.33%	33.33%	56.4%

4–Traitements antérieurs

- 38.46% de nos patients ont reçu un interféron bêta avant le NTZ, il a été reçu chez 63.33% des patients de la série de de Santiago–Setien et al. [13]
- Un traitement immunosuppresseur a été reçu chez 10.25% de nos patients, il a été reçu chez 4.6% dans l'étude TYSTEN [14] et 3.33% dans la série de Santiago–Setien et al [13].

5–Nombre de poussées avant NTZ

Dans notre série, le taux annualisé de poussée durant les 12 mois avant NTZ était de 2, ce qui est identique à l'étude TYSTEN et l'étude TOP [12], [14] et à l'étude de Prosperini et al. [15], et inférieur à l'étude de Oudrer et al. qui avait un TAP de 2.8 [16].

6–Le statut JCV avant NTZ

Dans notre série, l'index JCV initial était négatif chez 48,72 % et positif chez 51,28% des patients. Ceci est comparable à l'étude TOP où 42% des patients avait un index JCV positif et 58% un index négatif et l'étude STRATIFY-2 (the JCV Antibody Program in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis Receiving or Considering Treatment With Tysabri) avec 44% des patients ayant un index JCV négatif et 56% positif.[21] La positivité de l'index JCV, surtout lorsqu'elle est supérieure à 0.9, où même 1.5 ne constitue pas systématiquement une contre-indication systématique au NTZ. La décision d'instaurer le NTZ dans ces conditions pourra être influencée par la disponibilité des autres médicaments de 2ème ligne, la balance bénéfice risque et le choix du patient. Si la décision est d'instaurer le traitement malgré le

risque de LEMP, une surveillance clinique et un monitoring IRM plus rapprochés seront organisés. [10], [22].

7– IRM cérébro–médullaire avant le début de traitement par NTZ

La charge lésionnelle à l'IRM cérébro–médullaire étant un signe d'activité de la sclérose en plaques ; était modérée à importante chez 97.43% de nos patients. Une seule patiente avait une charge lésionnelle légère.

Ceci est comparable aux résultats de l'étude TYSTEN avec 91,9% des patients ayant plus de 9 lésions hyper–intenses T2 [14].

8–Évolution

a– Nombre de poussées sous NTZ

Durant les premiers 12 mois sous NTZ, aucun patient n'a présenté de poussée. Une seule poussée a été retenue dans notre série après 2 ans de traitement. Ceci est comparable à l'étude Oudrer et al. avec une moyenne de 0.09 poussées dans la première année [16] .

Le taux annualisé de poussées (TAP) dans notre étude était de 0.0076. Dans la série de Riancho et al., le TAP a significativement diminué sous NTZ de 0,54 à 0,03. [5]

L'étude AFFIRM randomisée contre placebo, a recruté 942 patients atteints de SEP–RR, avec au moins une rechute documentée au cours de l'année précédente, dans 99 centres cliniques en Europe, en Amérique du Nord, en Australie et en Nouvelle–Zélande. Les sujets ont été randomisés pour recevoir 300 mg de NTZ par voie intraveineuse toutes les 4 semaines ou une perfusion

Place du NATALIZUMAB dans le traitement de la sclérose en plaques :
Expérience du service de neurologie au CHU Hassan II de Fès
(À propos de 39 cas)

de placebo. Par rapport au placebo, le groupe de traitement a montré une réduction de 68 % de taux annualisé de poussées (TAP) à 1 an (0,26 dans le groupe NTZ par rapport à 0,81 dans le groupe placebo). La proportion de patients sans rechute était significativement plus élevée dans le groupe NTZ par rapport au groupe placebo à 1 an (77 % vs 56 %) [23]. (Tableau VII)

A la fin de l'étude TYSTEN, le TAP était à 0.03 comparé à un TAP à 2 avant NTZ. [14]

Dans l'étude italienne de Prosperini et al. , 60% des patients étaient libres de poussées.[15]

Tableau VII: TAP sous NTZ dans notre série comparé aux autres études

Étude	AFFIRM	Riancho et al.	TYSTEN	Santiago-Setien et al.	Notre étude
TAP	0.26	0.03	0.05	0.03	0.0076

b- EDSS après NTZ.

Le score EDSS moyen au début du traitement par NTZ dans notre série était à 3.5. L'EDSS de contrôle à un an était à 3. Ceci est comparable à l'étude de Oran où le score EDSS moyen a passé de 4.9 à 4.3 [16].

c- L'effet rebond

Une aggravation clinique a été notée chez 2 patients à cause d'un arrêt de traitement de 3 mois à cause d'une inaccessibilité au traitement durant la période COVID.

Un traitement continu par NTZ est recommandé pour maximiser le bénéfice clinique. Une activité accrue de la maladie (c.-à-d. rechute, effet

rebond) après l'arrêt du NTZ a été bien documentée dans différentes études[10].

Une réactivation de la SEP ou un effet rebond a été reporté dans les 6 mois après l'arrêt du NTZ, avec un pic à environ 10 à 12 semaines après le sevrage du médicament, en particulier chez les patients présentant une activité de la maladie élevée l'année avant le début du traitement [24].

Un de nos patients a présenté une aggravation clinique et radiologique sévère avec EDSS à 7 par rapport à 4.5 et une nouvelle charge lésionnelle très importante. Plusieurs cas rapportés dans la littérature ont objectivé que l'effet rebond peut être très sévère, avec une aggravation du score EDSS de plus de 3 points et l'apparition de plus de 10 nouvelles lésions sur l'IRM cérébrale à l'arrêt de NTZ et malgré le switch vers d'autres traitements (Fingolimod ou cyclophosphamide puis Dimethyl fumarate)[25], [26].

d– Effets secondaires

Le traitement par NTZ est associé à un risque de développer une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), une infection opportuniste rare causée par JCV.

Trois facteurs de risque sont connus pour affecter le risque d'un patient de développer une LEMP associée au NTZ : la présence de l'anticorps anti-JCV dans le sérum, un immunosuppresseur utilisé avant de commencer le NTZ, et la durée du traitement par NTZ, surtout au-delà de 2 ans [21] (TableauVIII).

Aucun patient de notre série n'a présenté une LEMP.

Place du NATALIZUMAB dans le traitement de la sclérose en plaques :
Expérience du service de neurologie au CHU Hassan II de Fès
(À propos de 39 cas)

Les patients ayant un haut risque de LEMP ont été surveillé de façon plus stricte comprenant des évaluations cliniques plus rapprochées et des IRM cérébrales chaque 3 mois.

Tableau VIII: Analyse du risque de LEMP des patients atteints de sclérose en plaques traités par NTZ en fonction de la durée du traitement, exposition à l'immunosuppression et indice d'anticorps anti-JCV [27]

Natalizumab exposure, months	Anti-JCV antibody positive patients without prior IS use, per 1000 patients (95% CI)			Patients with prior IS use, per 1000 patients (95% CI)
	Index ≤ 0.9	Index $>0.9-\leq 1.5$	Index >1.5	
1-12	0.01 [0-0.03]	0.1 [0-0.2]	0.2 [0-0.5]	0.3 [0-1.9]
13-24	0.05 [0-0.1]	0.3 [0-0.6]	0.9 [0.3-1.6]	0.4 [0-2.3]
25-36	0.2 [0-0.4]	0.8 [0.1-1.5]	2.6 [1.4-3.9]	3.6 [1.4-7.4]
37-48	0.4 [0-1.0]	2.0 [0.2-3.8]	6.8 [4.4-9.1]	8.3 [4.3-14.5]
49-60	0.5 [0-1.2]	2.4 [0-2-4.5]	7.9 [4.9-10.9]	8.4 [3.7-16.6]
61-72	0.6 [0-1.5]	3.0 [0.2-5.8]	10 [5.6-14.4]	5.5 [1.1-16.0]

Un seul patient dans notre série a présenté un effet secondaire au NTZ ; il s'agit d'une anémie sévère [28]. Les études pivots de NTZ n'ont pas mis en évidence d'événements indésirables graves, avec un profil de sécurité hématologique et ne recommandent aucune surveillance hématologique [3].

Une étude prospective post-commercialisation évaluant l'incidence des effets secondaires hématologiques pendant le traitement par NTZ, a inclus 66 patients, a révélé une fréquence élevée d'hyperlymphocytose (48 %) et d'hyperéosinophilie et un faible risque d'anémie 6 % (4 patients).[29]

Quelques rapports de cas d'anémie sévère pendant le traitement par NTZ ont également été décrits, mais c'est extrêmement rare, nous n'avons trouvé que 3 cas dans la littérature [30]–[32].

e– Évolution Radiologique

L'IRM de « rebaseline » à 6 mois a objectivé une stabilité de la charge lésionnelle chez 81.81%, et une amélioration avec régression de la charge lésionnelle chez 9% et une activité radiologique chez 9%. Ceci suggère un effet rapide du NTZ sur la stabilité des lésions radiologiques.

Cette stabilité a été maintenue et confirmée par les IRM de contrôles réalisées pour nos patients.

Ceci a été prouvé par les études AFFIRM, TOP et Prosperini et al. qui ont objectivé un effet rapide du NTZ sur la réduction de l'activité de la maladie, par une diminution significative du TAP et aussi des nouvelles lésions sur l'IRM cérébrale dès les 1ers mois qui a été maintenue au long court pour la majorité des patients. [23], [33], [34] [15]

L'effet rapide du NTZ et sa capacité à contrôler la maladie chez les patients atteints de SEP très active peut être expliqué par l'inhibition de la migration des leucocytes dans le tissu cérébral ce qui empêche la formation de lésions et réduit le recrutement de cellules inflammatoires dans les lésions existantes.[34]

f- Grossesse

Parmi les 30 patientes de notre série, deux grossesses sont notées, l'une était déjà sous NTZ, et l'autre était sous Fingolimod et le switch vers NTZ a été fait en raison de sa grossesse.

Les anticorps immunoglobulines G comme le NTZ sont transportés via la barrière placentaire pendant le deuxième trimestre de la grossesse ; par conséquent, la tératogénicité est peu probable après une exposition pendant le premier trimestre.[35]

Le registre international des grossesses sous NTZ (The Tysbari Pregnancy Exposure Registry :TPER) ne retrouvent pas d'effets secondaires de l'exposition au NTZ sur la grossesse. L'analyse des données n'a pas montré de malformations en faveur d'un effet tératogène du NTZ, le taux d'avortement était similaire à celui de la population générale. [36]

Ce registre comprend 355 cas de grossesses d'évolution connue. Le taux d'anomalies observé chez les nouveaux nés est comparable aux taux d'anomalies rapportées dans d'autres registres de grossesses de patientes atteintes de sclérose en plaques. Il n'y a pas d'élément en faveur de l'existence d'un profil spécifique d'anomalie à la naissance avec NTZ.[36]

En cas de grossesse chez une patiente sous NTZ, vu le grand risque de rechute en cas d'arrêt du traitement et l'absence d'association spécifique du NTZ aux malformations congénitales, il est recommandé de maintenir le traitement avec un EID, jusqu'à 34 semaines d'aménorrhées, et de reprendre le plus tôt possible après l'accouchement, ce qui a été fait chez nos 2 patientes. Le NTZ est également autorisé durant l'allaitement. [37] [38]

Les cas publiés dans la littérature rapportent des thrombocytopénies transitoires légères à modérées ainsi que des anémies chez les nourrissons nés de mères exposées au NTZ au cours du 3ème trimestre de la grossesse. Dès lors, il est recommandé, chez les nouveau-nés de femmes exposées au médicament durant le 3ème trimestre de la grossesse, de surveiller la présence d'éventuelles anomalies hématologiques [39]. Aucune de ses anomalies n'était survenue chez les 2 nouveaux nés des patientes de notre série.

9–Espacement des doses :

a– Indication

Pour les patients recevant du NTZ au long cours (au-delà de 24 mois), plusieurs stratégies thérapeutiques ont été proposées pour réduire le risque de LEMP. Parmi elles, l'espacement des doses (EID) est suggéré, la plupart proposent l'administration de NTZ toutes les 6 à 8 semaines.[5]

L'espacement entre les cures a été instauré chez 69.69% de nos patients suivis pendant plus d'un an.

Chez 15.15% de ces patients, l'espacement a été fait après une moyenne de 37 cures en raison d'un risque élevé de LEMP, mesuré entre 2.4 et 8.3/1000.

Le reste des patients sont passés d'un intervalle standard à un espacement des doses pour des raisons économiques et lors de la pandémie COVID 19.

b– Évolution après espacement des doses.

Aucun patient de notre série n'a présenté de poussée après l'espacement des cures, le score EDSS est resté stable ou s'est amélioré chez quelques patients. Avec un EDSS moyen de contrôle à un an à 2 par rapport à 2.5 avant le début de l'espacement des cures.

L'IRM cérébrale de contrôle après espacement des cures a montré l'absence d'activité radiologique chez tous nos patients et aucun patient n'a présenté une LEMP.

Ceci est comparable à l'étude de Riancho et al. où le taux annuel de poussées est resté faible avant et après l'espacement des cures ainsi que le score EDSS moyen qui restait stable à 2, l'activité radiologique était également faible dans les 2 groupes sans différence significative. [5]

L'étude NOVA, premier essai randomisé pour évaluer l'efficacité du NTZ avec EID, a montré qu'il n'y avait pas de différence clinique significative entre les 2 schémas [10].

Les données de NOVA suggèrent que, pour la grande majorité des patients stables sous schéma standard, le passage à un intervalle de dose espacé à 6 semaines permet de maintenir l'efficacité du traitement par NTZ. [40]

L'étude TOP a également objectivé qu'il n'y avait pas de différences significatives dans les taux annualisés de poussées, le risque de rechute ou l'EDSS entre les patients qui sont restés sous un schéma standard de 4 semaines et ceux qui sont passés à un schéma avec espacement des doses.[11]

L'étude multicentrique italienne de De Mercanti et al. a également montré qu'il n'y a aucune évidence d'une réduction de l'efficacité de NTZ en passant à un EID [41]

Dans l'étude de Ryerson et al., qui a comparé les résultats de l'IRM chez des patients du « MS PATHS » (Multiple Sclerosis Partners Advancing Technology and Health Solutions) traités avec le NTZ EID contre SID (intervalle standard), les résultats indiquent que le NTZ EID et SID offrent une efficacité comparable dans la « vraie vie » sur les paramètres IRM quantitatifs.

Une analyse rétrospective du registre TOUCH (preuve de classe III) a fourni une assurance initiale pour un risque de LEMP nettement inférieur sous NTZ EID.[21]

10– Switch vers un autre traitement

La séropositivité des anticorps anti-JCV et le risque accru de LEMP est la raison la plus fréquente d'arrêt du NTZ.[10]

Dans notre série, un switch de NTZ vers Ocrélizumab ou Rituximab a été fait chez 14 patients, et ceci en raison d'un risque élevé de LEMP dans 71.42%.

Tous les patients sont restés stables avec un score EDSS stationnaire et n'ont pas présenté de poussées sous le nouveau traitement.

Ceci est comparable à l'étude de Santiago-Setien et al., qui a objectivé l'absence de différences significatives dans le taux annualisé de poussées, l'activité radiologique ou la progression du handicap entre les patients qui sont passés à l'Ocrélizumab et ceux qui ont poursuivi le NTZ. [13]

Il existe plusieurs recommandations pour une bonne prise en charge des patients suivis pour SEP à l'arrêt de NTZ.[10]

Sur la base des résultats d'essais pivots et les études de « vraie vie », les traitements par anticorps monoclonaux anti-CD20 (Ocrélizumab, Rituximab) et Cladribine orale (analogue de purine synthétique), sont acceptés comme des traitements très efficaces globalement sûrs pour la SEP récurrente [42]. Plusieurs études observationnelles ont présenté des preuves que ces traitements sont efficaces et généralement sans risque dans une situation critique de prise en charge de la SEP ; lorsque le traitement avec le NTZ doit être arrêté. [43]–[45]

**Tableau IX : Recommandations pour la prise en charge des patients suivis
pour SEP après l'arrêt du NTZ. [10]**

- 1 –Le traitement des patients qui ont arrêté le NTZ doit être individualisé, en tenant compte de l'activité de la maladie, des antécédents de traitement, la gravité et l'attitude face au risque de LEMP.
- 2 –Les options de traitement pour les patients envisageant l'arrêt du NTZ peuvent inclure :
 - La poursuite du traitement par NTZ avec une surveillance plus stricte du risque de LEMP.
 - L'espacement des doses.
 - Le switch à un DMT à efficacité modérée à haute.
- 3 – Commencer un nouveau DMT le plus tôt possible pour éviter l'effet rebond.
- 4 –Lors du démarrage d'un nouveau DMT, minimiser la période de « wash out » (c'est-à-dire pas plus de 4 semaines).
- 5 –L'utilisation d'un traitement immunosuppresseur immédiatement après l'arrêt NTZ ne doit être envisagé qu'avec une extrême prudence et uniquement par des experts.
- 6 –L'IRM doit être réalisée dans les 4 à 6 mois suivant l'arrêt du NTZ pour évaluer l'activité de la maladie.
- 7 –Pour éviter le risque de LEMP, une ponction lombaire pour PCR JCV est recommandée pour les patients à index JCV positifs avant de passer à un autre DMT avec un risque de LEMP.
- 8 –Surveiller le risque de LEMP jusqu'à 6 mois après l'arrêt de NTZ.

SYNTHÈSE

Place du NATALIZUMAB dans le traitement de la sclérose en plaques :
Expérience du service de neurologie au CHU Hassan II de Fès
(À propos de 39 cas)

- Le NTZ a prouvé son efficacité, dans notre série comme dans les autres études internationales, et ceci par une amélioration du score EDSS moyen à 2.5 par rapport à 3.5 au début du traitement, un TAP très bas à 0.007 sous NTZ comparé à une moyenne de 2 poussées durant les 12 mois avant NTZ, et une stabilité de l'imagerie dès l'IRM de rebaseline à 6 mois de traitement de qui confirme la rapidité d'action du NTZ.
- Le profil de sécurité du NTZ dans notre série est caractérisé par l'absence de cas de LEMP et ceci grâce à une surveillance clinique et paraclinique stricte des patients à haut risque de LEMP. On peut critiquer, dans ce sens, notre surveillance de l'index JCV pour les patients ayant déjà un index positif supérieur à 1.5 alors qu'il est recommandé de contrôler l'index JCV si il est négatif ou inférieur à 1.5. [10].
- L'espacement des doses a prouvé son efficacité dans notre série. Aucune poussée n'est survenue sous NTZ EID. L'EDSS moyen a continué à s'améliorer (2 par rapport à 2.5 avant EID), et la charge lésionnelle à l'IRM cérébro-médullaire est restée stable. Aucun cas de LEMP n'est retenu.
- L'arrêt de traitement par NTZ expose au risque d'aggravation clinique et de l'imagerie, 2 patients de notre série ont présenté un effet rebond dont l'un était très grave avec EDSS à 7 par rapport à 4.5 et une nouvelle charge lésionnelle diffuse et importante.

Pour minimiser ce risque chez les patients chez qui il était obligatoire d'arrêter le NTZ vu le risque élevé de LEMP, ou pour des raisons de disponibilité, un switch a été fait vers des traitement à haute efficacité et sans période de « wash out ».

Place du NATALIZUMAB dans le traitement de la sclérose en plaques :
Expérience du service de neurologie au CHU Hassan II de Fès
(À propos de 39 cas)

- Dans notre série, le NTZ a été prescrit dans plus de la moitié des cas en 1^{ère} intention. Ceci peut être expliqué par la sévérité de l'état clinique de nos patients Marocains.

CONCLUSION

Le NTZ est indiqué dans le traitement des patients atteints de SEP-RR active. Il s'est avéré être très efficace dans la réduction des rechutes cliniques et la prévention d'une nouvelle activité IRM. Bien que généralement bien toléré, le NTZ comporte un risque de LEMP, une maladie potentiellement mortelle.[23] Ce risque a été réduit grâce à sa stratification et les stratégies de gestion comprenant l'éducation des patients et le suivi rapproché.

L'espacement des cures du NTZ s'est avéré avoir une efficacité comparable au dosage avec un intervalle standard, tout en minimisant le risque de LEMP.[10]

Une approche individualisée de la sélection des patients et de la surveillance des résultats du traitement par NTZ et des facteurs de risque de LEMP est essentielle pour optimiser le rapport bénéfice-risque de cette thérapie très efficace pour les formes récurrentes de SEP.[10]

Place du NATALIZUMAB dans le traitement de la sclérose en plaques : Expérience du service de neurologie au CHU Hassan II de Fès (À propos de 39 cas)

Annexes:

Critères diagnostiques de McDonald 2010



Critères diagnostiques de sclérose en plaques de McDonald 2010

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

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

Annexe 1: Critères de diagnostic de sclérose en plaques de McDonald 2010 [46]

Tableau II. Critères de McDonald 2017 pour la forme rémittente-récurrente de SEP.

Présentation clinique	Données complémentaires indispensables au diagnostic de SEP rémittente
≥ 2 poussées cliniques, données cliniques témoignant d'au moins 2 lésions	Aucune
≥ 2 poussées cliniques, données cliniques témoignant d'une seule lésion	DIS : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique impliquant une lésion dans un site différent OU par IRM
Une poussée clinique, données cliniques témoignant d'au moins 2 lésions	DIT : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU par la présence d'une synthèse intrathécale d'IgG
Une poussée clinique, données cliniques témoignant d'une seule lésion	DIS : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique impliquant une lésion dans un site différent OU par IRM DIT : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU par la présence de bandes oligoclonales sommatrices dans le LCS

Annexe 2: Critères de diagnostic de sclérose en plaques de McDonald 2017 [47]

RÉFÉRENCES

- [1] J. Pernecky et J. Sellner, « Natalizumab extended-interval dosing in multiple sclerosis to mitigate progressive multifocal leukoencephalopathy risk: initial study evidence and real-world experience », *J. Cent. Nerv. Syst. Dis.*, vol. 14, p. 117957352211354, janv. 2022, doi: 10.1177/11795735221135485.
- [2] J. Lane, H. S. Ng, C. Poyser, R. M. Lucas, et H. Tremlett, « Multiple sclerosis incidence: A systematic review of change over time by geographical region », *Mult. Scler. Relat. Disord.*, vol. 63, p. 103932, juill. 2022, doi: 10.1016/j.msard.2022.103932.
- [3] M. Clerico *et al.*, « Long-term safety evaluation of natalizumab for the treatment of multiple sclerosis », *Expert Opin. Drug Saf.*, vol. 16, n° 8, p. 963-972, août 2017, doi: 10.1080/14740338.2017.1346082.
- [4] M. Clerico *et al.*, « Natalizumab in Multiple Sclerosis: Long-Term Management », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 18, n° 5, p. 940, avr. 2017, doi: 10.3390/ijms18050940.
- [5] J. Riancho *et al.*, « Does Extended Interval Dosing Natalizumab Preserve Effectiveness in Multiple Sclerosis? A 7 Year-Retrospective Observational Study », *Front. Immunol.*, vol. 12, p. 614715, mars 2021, doi: 10.3389/fimmu.2021.614715.
- [6] M. Tintore, A. Vidal-Jordana, et J. Sastre-Garriga, « Treatment of multiple sclerosis — success from bench to bedside », *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 15, n° 1, p. 53-58, janv. 2019, doi: 10.1038/s41582-018-0082-z.
- [7] C. Liu, Z. Cai, P. Xu, M. Zhou, L. Zeng, et L. Zhang, « Natalizumab for multiple sclerosis », *Cochrane Database Syst. Rev.*, juill. 2022, doi: 10.1002/14651858.CD015123.

- [8] « FDA Drug Safety Communication: Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) with the use of Tysabri (natalizumab) | FDA ». <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fda-drug-safety-communication-risk-progressive-multifocal-leukoencephalopathy-pml-use-tysabri> (consulté le 12 avril 2023).
- [9] EMA, « Tysabri », *European Medicines Agency*, 17 septembre 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/tysabri> (consulté le 12 avril 2023).
- [10] S. A. Morrow *et al.*, « Use of natalizumab in persons with multiple sclerosis: 2022 update », *Mult. Scler. Relat. Disord.*, vol. 65, p. 103995, sept. 2022, doi: 10.1016/j.msard.2022.103995.
- [11] L. Z. Ryerson *et al.*, « No difference in radiologic outcomes for natalizumab patients treated with extended interval dosing compared with standard interval dosing: Real-world evidence from MS PATHS », *Mult. Scler. Relat. Disord.*, vol. 58, p. 103480, févr. 2022, doi: 10.1016/j.msard.2021.103480.
- [12] H. Butzkueven *et al.*, « Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 85, n° 11, p. 1190-1197, nov. 2014, doi: 10.1136/jnnp-2013-306936.
- [13] P. Santiago-Setien *et al.*, « Switch to ocrelizumab in MS patients treated with natalizumab in extended interval dosing at high risk of PML: A 96-week follow-up pilot study », *Front. Immunol.*, vol. 14, p. 1086028, févr. 2023, doi: 10.3389/fimmu.2023.1086028.

- [14] K. Bigaut *et al.*, « Long-term effect of natalizumab in patients with RRMS: TYSTEN cohort », *Mult. Scler. J.*, vol. 27, n° 5, p. 729-741, avr. 2021, doi: 10.1177/1352458520936239.
- [15] L. Prosperini, F. Fanelli, et C. Pozzilli, « Long-term assessment of No Evidence of Disease Activity with natalizumab in relapsing multiple sclerosis », *J. Neurol. Sci.*, vol. 364, p. 145-147, mai 2016, doi: 10.1016/j.jns.2016.03.025.
- [16] N. Oudrer, A. Aidi, et L. O. Mohand, « Traitement de la sclérose en plaques par natalizumab: expérience du service de neurologie du CHU d'Oran », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 175, p. S90-S91, avr. 2019, doi: 10.1016/j.neurol.2019.01.251.
- [17] A. Araqi-Houssaini *et al.*, « Multiple sclerosis severity score in a cohort of Moroccan patients », *Mult. Scler. J.*, vol. 20, n° 6, p. 764-765, mai 2014, doi: 10.1177/1352458513506504.
- [18] C. Lebrun, M. Debouverie, S. Jeannin, S. Pittion-Vouyovitch, C. Bayreuther, et F. Berthier, « Impact of disease-modifying treatments in North African migrants with multiple sclerosis in France », *Mult. Scler. J.*, vol. 14, n° 7, p. 933-939, août 2008, doi: 10.1177/1352458508091369.
- [19] M. Debouverie, C. Lebrun, S. Jeannin, S. Pittion-Vouyovitch, T. Roederer, et H. Vespignani, « More severe disability of North Africans vs Europeans with multiple sclerosis in France », *Neurology*, vol. 68, n° 1, p. 29-32, janv. 2007, doi: 10.1212/01.wnl.0000250347.51674.d7.
- [20] S. Jeannin, V. Bourg, F. Berthier, et C. Lebrun, « Caractéristiques phénotypiques et évolutives de la SEP chez des patients originaires du Maghreb

et suivis au CHRU de Nice (à propos d'une cohorte de 76 patients) », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 163, n° 4, p. 440-447, avr. 2007, doi: 10.1016/S0035-3787(07)90419-1.

[21] P.-R. Ho, H. Koendgen, N. Campbell, B. Haddock, S. Richman, et I. Chang, « Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies », *Lancet Neurol.*, vol. 16, n° 11, p. 925-933, nov. 2017, doi: 10.1016/S1474-4422(17)30282-X.

[22] S.-H. Kim *et al.*, « High Seroprevalence and Index of Anti-John-Cunningham Virus Antibodies in Korean Patients with Multiple Sclerosis », *J. Clin. Neurol.*, vol. 15, n° 4, p. 454, 2019, doi: 10.3988/jcn.2019.15.4.454.

[23] R. Brandstadter et I. Katz Sand, « The use of natalizumab for multiple sclerosis », *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, vol. Volume 13, p. 1691-1702, juin 2017, doi: 10.2147/NDT.S114636.

[24] M. Clerico *et al.*, « Extending the Interval of Natalizumab Dosing: Is Efficacy Preserved? », *Neurotherapeutics*, vol. 17, n° 1, p. 200-207, janv. 2020, doi: 10.1007/s13311-019-00776-7.

[25] I. González-Suarez *et al.*, « Catastrophic outcome of patients with a rebound after Natalizumab treatment discontinuation », *Brain Behav.*, vol. 7, n° 4, p. e00671, avr. 2017, doi: 10.1002/brb3.671.

[26] F. Patti, C. Leone, et M. Zappia, « Clinical and radiologic rebound after discontinuation of natalizumab therapy in a highly active multiple sclerosis patient was not halted by dimethyl-fumarate: a case report », *BMC Neurol.*, vol. 15, n° 1, p. 252, déc. 2015, doi: 10.1186/s12883-015-0512-0.

- [27] B. A. Singer, « The role of natalizumab in the treatment of multiple sclerosis: benefits and risks », *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, vol. 10, n° 9, p. 327-336, sept. 2017, doi: 10.1177/1756285617716002.
- [28] S. Bouchal, N. Oubelkacem, N. Lahmadi, R. Berradi, et F. Belahsen, « Severe Anaemia during Natalizumab Treatment: Case Presentation with Literature Review », *Case Rep. Clin. Med.*, vol. 11, n° 03, p. 90-93, 2022, doi: 10.4236/crcm.2022.113014.
- [29] S. Bresch, M. Cohen, F. Rocher, M. Laffon, P. Thomas, et C. Lebrun, « Anomalies hématologiques du natalizumab et sa signification clinique », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 168, n° 2, p. 116-120, févr. 2012, doi: 10.1016/j.neurol.2011.07.013.
- [30] Y. Kobayashi *et al.*, « Erythroblast appearance associated with natalizumab », *Mult. Scler. Relat. Disord.*, vol. 29, p. 145-147, avr. 2019, doi: 10.1016/j.msard.2019.01.041.
- [31] L. Midaglia, M. Rodriguez Ruiz, et D. Muñoz-García, « Severe haematological complications during treatment with natalizumab », *Mult. Scler. J.*, vol. 18, n° 11, p. 1644-1646, nov. 2012, doi: 10.1177/1352458512442262.
- [32] A. M. Simone *et al.*, « Severe anemia in a patient with multiple sclerosis treated with natalizumab », *Neurology*, vol. 83, n° 4, p. 374-375, juill. 2014, doi: 10.1212/WNL.0000000000000614.
- [33] D. H. Miller *et al.*, « A Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis », *N. Engl. J. Med.*, vol. 348, n° 1, p. 15-23, janv. 2003, doi: 10.1056/NEJMoa020696.

- [34] L. Kappos *et al.*, « Clinical effects of natalizumab on multiple sclerosis appear early in treatment course », *J. Neurol.*, vol. 260, n° 5, p. 1388-1395, mai 2013, doi: 10.1007/s00415-012-6809-7.
- [35] A. I. Ciplea et K. Hellwig, « Exposure to natalizumab during pregnancy and lactation is safe – Commentary », *Mult. Scler. J.*, vol. 26, n° 8, p. 892-893, juill. 2020, doi: 10.1177/1352458520928795.
- [36] S. Friend, S. Richman, G. Bloomgren, L. M. Cristiano, et M. Wenten, « Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri® (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study », *BMC Neurol.*, vol. 16, n° 1, p. 150, déc. 2016, doi: 10.1186/s12883-016-0674-4.
- [37] R. Dobson, P. Dassan, M. Roberts, G. Giovannoni, C. Nelson-Piercy, et P. A. Brex, « UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines », *Pract. Neurol.*, vol. 19, n° 2, p. 106-114, avr. 2019, doi: 10.1136/practneurol-2018-002060.
- [38] G. M. Franklin et H. Tremlett, « Multiple sclerosis and pregnancy: What should we be telling our patients? », *Neurology*, vol. 73, n° 22, p. 1820-1822, déc. 2009, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c3f2aa.
- [39] A. Haghikia *et al.*, « Natalizumab Use During the Third Trimester of Pregnancy », *JAMA Neurol.*, vol. 71, n° 7, p. 891, juill. 2014, doi: 10.1001/jamaneurol.2014.209.
- [40] J. Foley *et al.*, « Résultats primaires de NOVA : une étude contrôlée randomisée comparant l'administration de natalizumab toutes les 6 semaines versus une administration continue toutes les 4 semaines dans le traitement de la sclérose en plaques », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 178, p. S119-S120, avr.

2022, doi: 10.1016/j.neurol.2022.02.398.

[41] S. F. De Mercanti *et al.*, « MRI activity and extended interval of Natalizumab dosing regimen: a multicentre Italian study », *J. Neurol. Sci.*, vol. 424, p. 117385, mai 2021, doi: 10.1016/j.jns.2021.117385.

[42] H.-P. Hartung, J. Mares, S. G. Meuth, et T. Berger, « Multiple Sclerosis: Switching from Natalizumab to Other High-Efficacy Treatments to Mitigate Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Risk », *Neurotherapeutics*, vol. 18, n° 3, p. 1654-1656, juill. 2021, doi: 10.1007/s13311-021-01102-w.

[43] Z. van Lierop *et al.*, « Ocrelizumab after natalizumab in JC-virus positive relapsing remitting multiple sclerosis patients », *Mult. Scler. J. – Exp. Transl. Clin.*, vol. 7, n° 2, p. 205521732110138, avr. 2021, doi: 10.1177/20552173211013831.

[44] A. Zanghì *et al.*, « Exit Strategies in Natalizumab-Treated RRMS at High Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: a Multicentre Comparison Study », *Neurotherapeutics*, vol. 18, n° 2, p. 1166-1174, avr. 2021, doi: 10.1007/s13311-021-01037-2.

[45] C. R. Mancinelli *et al.*, « Switching to ocrelizumab in RRMS patients at risk of PML previously treated with extended interval dosing of natalizumab », *Mult. Scler. J.*, vol. 27, n° 5, p. 790-794, avr. 2021, doi: 10.1177/1352458520946017.

[46] C. H. Polman *et al.*, « Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria », *Ann. Neurol.*, vol. 69, n° 2, p. 292-302, févr. 2011, doi: 10.1002/ana.22366.

[47] A. Kwiatkowski, « Actualisation des aspects cliniques et des critères

Place du NATALIZUMAB dans le traitement de la sclérose en plaques :
Expérience du service de neurologie au CHU Hassan II de Fès
(À propos de 39 cas)

diagnostiques de la sclérose en plaques », *Prat. Neurol. – FMC*, vol. 10, n° 2, p. 118-125, avr. 2019, doi: 10.1016/j.praneu.2019.02.010.