

Université de Lille

Année Universitaire 2017/2018

Faculté de Pharmacie de Lille

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le mercredi 27 juin 2018

Par Mademoiselle NESTOR Tyfannie

**Place du Natalizumab dans le traitement de la sclérose en plaques, et
impact de cette molécule sur la leucoencéphalopathie multifocale progressive.**

Membres du jury :

Président : Mme ROGER Nadine, maître de conférences en immunologie à la faculté de pharmacie de Lille.

Directeur, conseiller de thèse : BERTIN Benjamin, maître de conférences en immunologie, faculté de pharmacie de Lille.

Assesseur(s) : Mme PIERRON Valérie, docteur en pharmacie, Mme GUERIN Marie-Françoise, docteur en médecine,



Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie

M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie

M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques

M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Ainsi s'achève ce cursus long de 6 années d'études, 8, pour ma part. Le chemin fut difficile mais la destination est à la hauteur de mes espérances.

Je souhaite aujourd'hui remercier les membres du jury : Mme ROGER Nadine, Mme PIERRON Valérie, Mme GUERIN Marie-Françoise et Monsieur BERTIN Benjamin, d'avoir accepté d'en faire partie et de m'allouer du temps.

Un remerciement tout particulier à Monsieur BERTIN Benjamin sans qui ce travail aurait été impossible, merci de vos conseils, de votre patience, de votre disponibilité et de votre bonne humeur qui m'ont permis de présenter aujourd'hui ce mémoire.

Parce qu'il a inspiré mon sujet, parce que sa force et sa joie de vivre avec la maladie sont une leçon de vie, parce que c'est une personne que j'apprécie beaucoup, parce qu'il mérite qu'on souligne ses qualités, je remercie M. X, de m'avoir donné son consentement et de m'avoir confié son dossier médical. La vie parfois s'acharne mais toi tu choisis toujours de voir le bon côté des choses pour la rendre plus agréable.

Je souhaite également remercier mes parents, ces êtres exceptionnels qui ont fait de mon avenir une priorité, et sans qui je ne serais probablement pas devenue pharmacien.

Merci également à mes frères, à l'ensemble de mes proches, mes amis, ma famille, mes collègues devenus amis, ces personnes extraordinaires qui ont partagé les joies et les peines de ces longues années d'étude, et qui ont supporté ces derniers temps mes doutes, mes pleurs... Aujourd'hui nous partageons ensemble notre joie.

J'adresse une pensée particulière aux « trois femmes de ma vie », ces modèles que je suis si fière de connaître :

-Madame GUERIN Marie-Françoise, qui a animé en moi la foi en la médecine, la volonté de soigner et d'apprendre, alors que je n'étais qu'une enfant, et qui a cru en moi et m'a soutenue depuis ;

-Madame PIERRON Valérie, ce pharmacien que j'admire tant, qui m'a donné un jour la foi en mon métier, la conviction que nous pouvons encore être des pharmaciens dignes de notre diplôme ;

-Madame NESTOR Christelle, ma maman, une personne forte, un soutien sans faille, qui m'a appris à devenir une femme forte et indépendante, un pharmacien diplômé malgré les embûches.

J'adresse un ultime merci à mon papa qui m'a appris ce qu'était l'ambition, et qui est le premier pilier de ma réussite.

Prélude

Après avoir étudié la sclérose en plaques et ses traitements lors de mes études de pharmacie, l'un d'entre eux, le Natalizumab (ou Tysabri®) a retenu mon attention. En effet, c'était un des traitements les plus récents mais également un de ceux qui présentaient le plus de risques associés, et notamment un risque accru de Leucoencéphalite Multifactorielle Progressive (LEMP). C'est là tout l'art de la pharmacie : traiter sans nuire, car la frontière entre traitement et poison est souvent mince et affaire de dosage.

Il m'a été donné la chance de travailler sur un cas clinique de mon entourage qui a été traité par cette molécule et donc, qui a reçu également d'autres traitements auparavant.

Il ne s'agit pas ici de démontrer l'efficacité ou l'inefficacité du Natalizumab à travers un seul et unique cas, il s'agit d'illustrer mon propos par un parcours de soin difficile.

Nous commencerons par des rappels de physiopathologie de la sclérose en plaques, puis nous détaillerons les traitements à ce jour disponibles. Ensuite j'illustrerai mon propos au travers des étapes de prise en charge du patient X qui a accepté de me confier son dossier médical pour rappeler la complexité de la prise en charge d'une telle maladie.

Enfin, en croisant plusieurs études menées sur différentes populations, les résultats et les informations disponibles à ce jour, je consacrerai une dernière partie à réévaluer le rapport bénéfices/risques du Natalizumab.

Sommaire

Prélude.....	13
Sommaire.....	13
I. La sclérose en plaques : rappels de physiopathologie et traitements disponibles	16
1. Physiopathologie de la maladie	16
a) Présentation	16
b) Etiologie :	19
c) Cas de la vaccination contre l'hépatite B (2) :	21
d) Clinique	23
e) Diagnostic	24
f) Outils de suivi.....	29
2. Traitements disponibles.....	31
a) Traitement de la poussée	31
b) Traitement de fond	32
c) Pistes de futurs traitements	42
d) Traitements symptomatiques	32
3. Place du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient atteint de SEP	42
II. Cas clinique	44
1. Présentation	44
2. Histoire de la maladie	44
3. Conclusion.....	51
III. Le Natalizumab (TYSABRI®) : réévaluation du rapport bénéfice/risque	52
1. Présentation	52
2. Indication.....	52
3. Posologie	53
4. Mode d'action et rappels physiopathologiques de la sclérose en plaques	53
5. Effets indésirables notables	55
6. Populations particulières.....	56
7. Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive : mécanismes, techniques de détections, et enjeux pour le patient	56
a) Immunologie dans la LEMP.....	56
b) Physiopathologie de la LEMP.....	57

IV. Place du Tysabri® dans la thérapeutique du patient atteint de SEP	58
1. Indication	58
2. Etudes	59
V. Travaux cités.....	64
VI. ANNEXES.....	69
ANNEXE 1.....	69
ANNEXE 2.....	79
ANNEXE 3.....	80
ANNEXE 4.....	84

I. La sclérose en plaques: rappels de physiopathologie et traitements disponibles

1. Physiopathologie de la maladie

a) Présentation

La sclérose en plaques est une pathologie inflammatoire auto-immune, évoluant par poussées, qui touche le système nerveux central. Elle se traduit par une démyélinisation des axones (longs prolongements émergeant des corps cellulaires des neurones) provoquant des perturbations motrices, cognitives et/ou sensibles. A plus ou moins long terme, cette pathologie entraîne un handicap irréversible. D'après les données de l'ARSEP (fondation pour l'aide à la recherche sur la sclérose en plaques), la SEP touche en France plus de 100 000 individus, 400 000 en Europe et 2,3 millions dans le monde. C'est la première cause de handicap sévère non traumatique du jeune adulte.

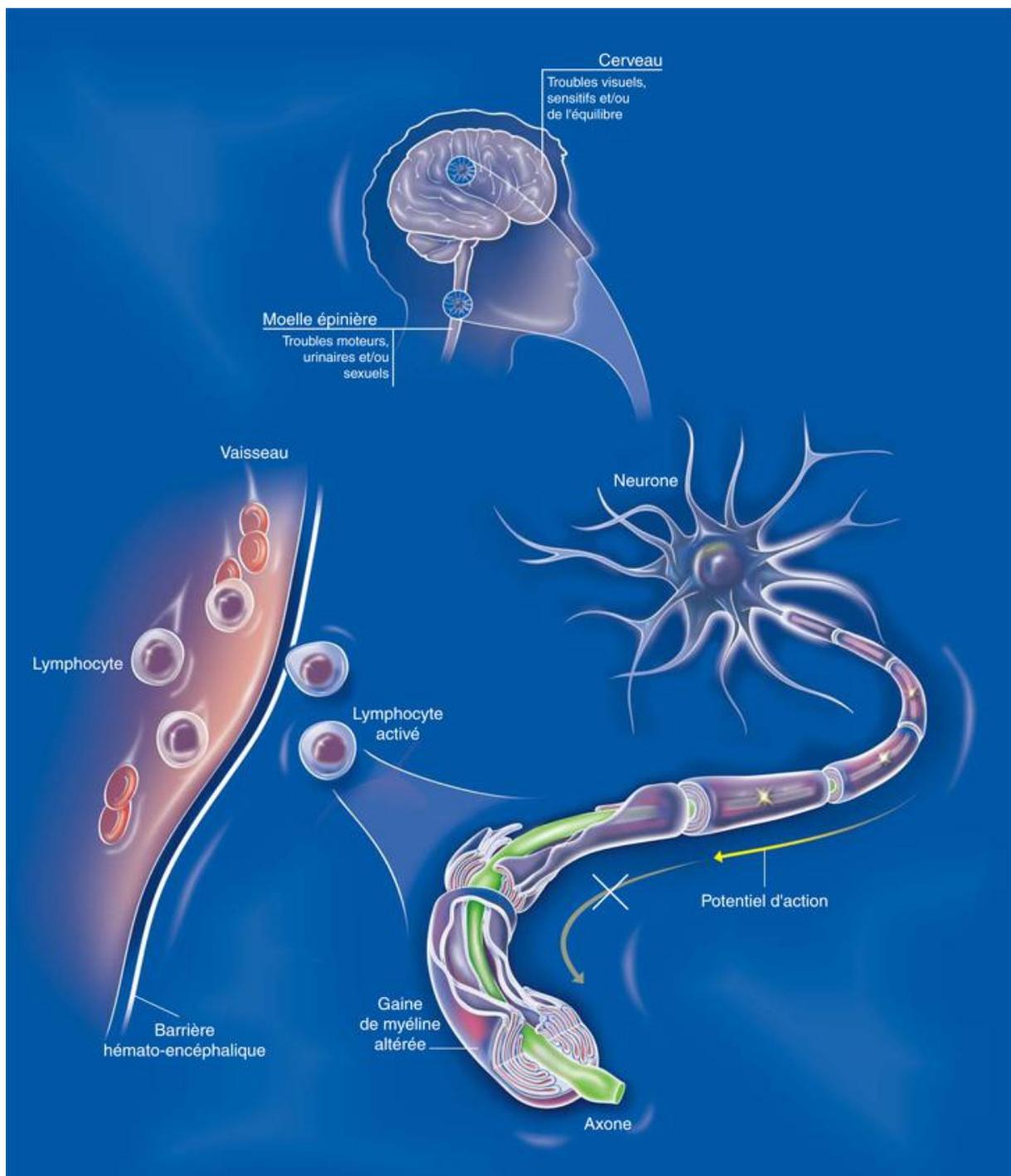


Figure 1 : représentation schématique de la physiopathologie de la sclérose en plaques. (1)

Comme l'illustre la figure 1, le Système Nerveux Central (SNC) est constitué de neurones composés d'un corps cellulaire et d'un prolongement, l'axone, entouré d'une gaine de myéline. Cette gaine l'isole et assure la conduction de l'influx nerveux. Dans la SEP, les lymphocytes, cellules immunitaires, attaquent la myéline. Cette démyélinisation se fait par plaques, d'où le nom, sclérose en plaques. Le passage de l'influx nerveux est donc altéré, causant des signes cliniques. On comprend donc facilement que les signes sont variables en fonction de la localisation

de démyélinisation et des nerfs touchés. Ils sont donc variables d'une personne à l'autre, et même hétérogènes chez un même patient lors de poussées différentes. La maladie évolue donc par poussées, entre lesquelles des processus de remyélinisation permettent la rémission des symptômes, sauf si les lésions se couvrent de tissus cicatriciels ou sclérose. Après dix à quinze ans d'évolution, la maladie devient la plupart du temps progressive, avec une aggravation continue des symptômes. Les troubles deviennent alors irréversibles, responsables de handicap et de troubles neurologiques définitifs.

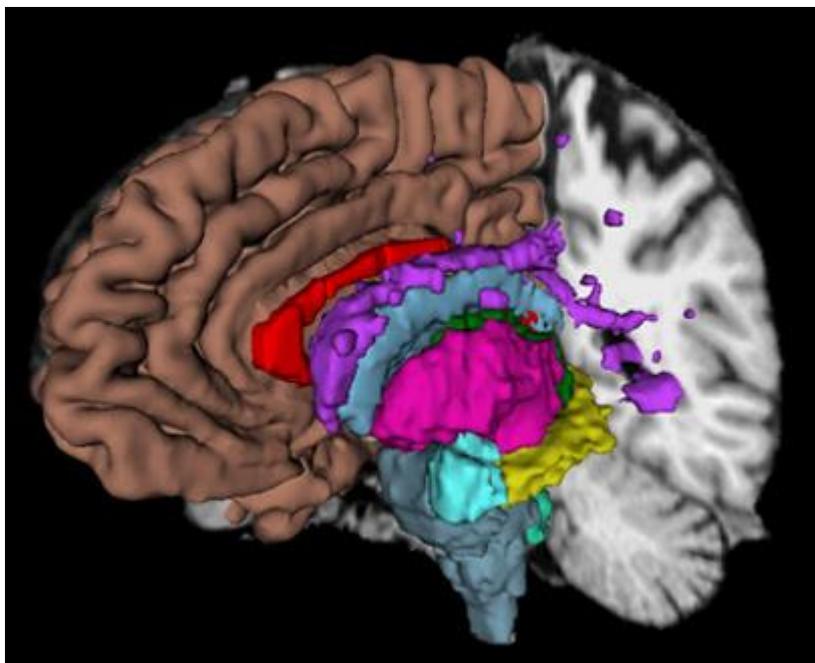


Figure 2 : Représentation d'une segmentation de la substance grise (marron) d'un cerveau de patient atteint d'une sclérose en plaques (SEP) et des lésions de SEP (mauve). (1)

Une poussée de SEP correspond à une attaque localisée de la myéline, qui se manifeste par des symptômes neurologiques. Pour répondre au nom de « poussée », cet épisode doit durer plus de 24h et doit avoir lieu à distance de tout épisode fébrile. Pour être distinctes, deux poussées doivent être séparées par au moins 30 jours.

Il existe trois grands types de SEP : (figure 3)

- Forme Récurrente Rémittente RR : caractérisée par la survenue de poussées dès le début de la maladie. Les poussées sont suivies de périodes de rémission complète ou incomplète (avec séquelles). C'est la forme la plus fréquente : elle concerne environ 80% des cas, débute vers 30 ans et touche avec une nette prédominance les femmes.
- Forme primaire progressive (ou progressive d'emblée) PPMS : caractérisée par une période d'aggravation continue des symptômes durant au moins 6 mois, avec ou sans poussée surajoutée. Cette forme

concerne environ 15% des cas, elle débute plus tardivement que la forme RR et n'a pas de prédominance féminine marquée.

- **Forme secondairement progressive** : la plupart des patients débutant par une SEP RR présentent une forme progressive en moyenne après dix à quinze ans de maladie. Les poussées deviennent alors plus rares, voire disparaissent complètement, et ne sont plus suivies de périodes de rémission franche, cédant ainsi la place à une progression continue des symptômes définie par une aggravation des signes neurologiques sur une période de trois à six mois, sans retour à l'état neurologique antérieur.

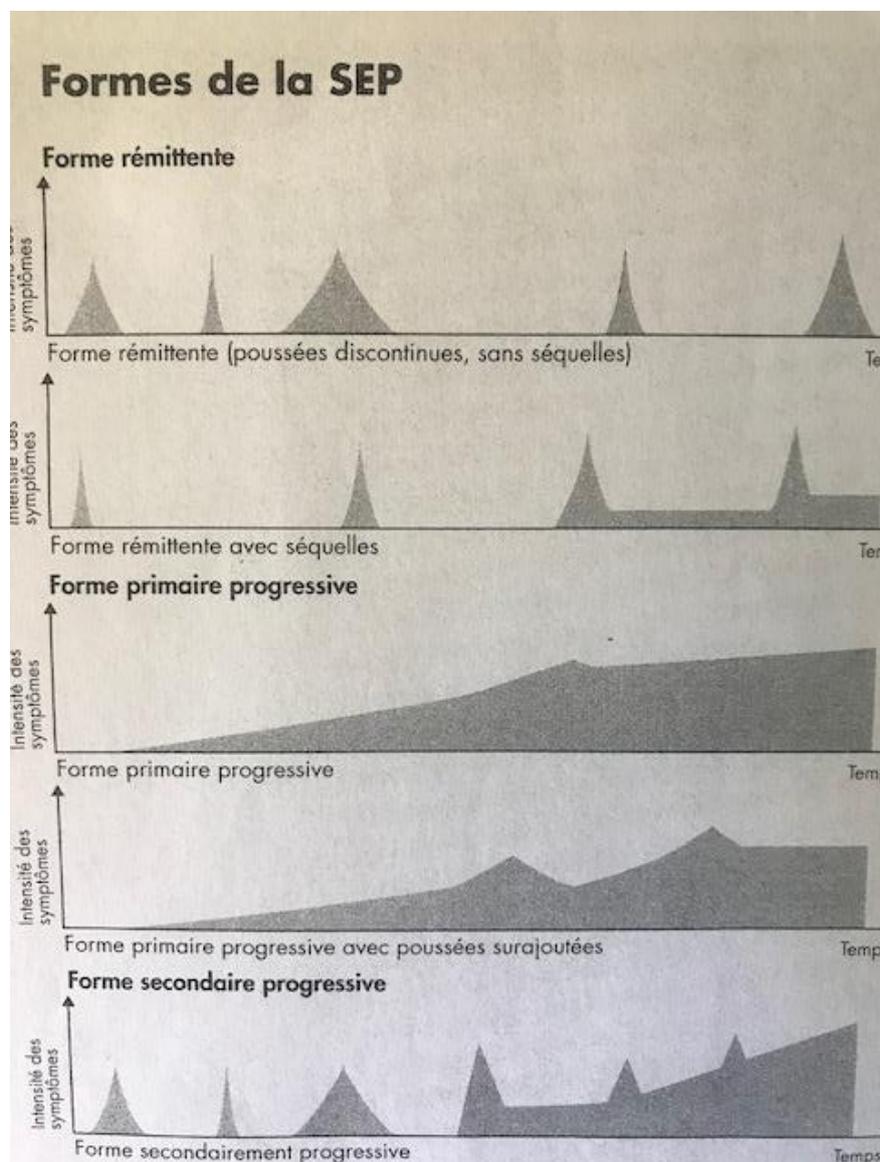


Figure 3 : représentation schématique de l'évolution de l'intensité des symptômes en fonction des différents types de SEP. (2)

b) Etiologie :

Les causes exactes de la SEP ne sont à ce jour pas élucidées. On sait qu'elle résulte de facteurs endogènes liés à une susceptibilité génétique et de facteurs exogènes découlant de l'environnement : infections, climat, latitude... la théorie admise à ce jour est que la SEP est une maladie acquise chez une personne génétiquement

prédisposée et dont les lésions seraient provoquées par une réaction immunitaire anormale.

Une prédisposition génétique à la sclérose en plaques résulte de l'association de plusieurs variants génétiques, chacun d'entre eux ayant un faible effet sur le risque de développer la maladie. Une vaste étude d'analyse de génomes, impliquant deux consortiums de recherche internationaux (l'International Multiple Sclerosis Genetics Consortium et du Wellcome Trust Case Control Consortium), et notamment des chercheurs de l'Inserm, s'est achevée en 2011. Elle a permis de découvrir 29 variants génétiques associés à la maladie. La plupart de ces gènes jouent un rôle dans l'immunité. L'un d'entre eux est le gène HLA : Les protéines HLA, situées à la surface des cellules, permettent au système immunitaire de distinguer les cellules de l'organisme des cellules étrangères. (Human Leucocyte Antigen, situé sur le chromosome 6) . Ce gène est impliqué dans la reconnaissance des cellules du "soi" par le système immunitaire. D'autres gènes codent pour des récepteurs de l'interleukine 2 et de l'interleukine 7, des médiateurs chimiques du système immunitaire.

Parallèlement à la prédisposition génétique, différents facteurs, notamment environnementaux influencent le développement de la sclérose en plaques. Les facteurs climatiques, en particulier le niveau d'ensoleillement, sont les plus connus. En effet, la répartition de la maladie à travers le monde n'est pas uniforme : il existe un gradient de latitude Nord-Sud dans l'hémisphère Nord, et un gradient Sud-Nord dans l'hémisphère Sud, c'est à dire un gradient augmentant avec l'éloignement de l'équateur. On trouve ainsi des zones de haute prévalence de la maladie (supérieure à 100 pour 100 000 habitants) en Scandinavie, Ecosse, Europe du nord, Canada et Nord des Etats-Unis, des zones de prévalence moyenne (autour de 50 à 100) au Sud des Etats-Unis et en Europe centrale et de l'Ouest, et des zones de basse prévalence (inférieure à 5) autour de la Méditerranée et au Mexique. (3)

Toutefois, ce principe n'est pas généralisable à toute la population mondiale et la répartition de la SEP dans l'hémisphère sud n'est pas aussi schématique.

D'autres facteurs déclenchant sont soupçonnés comme le tabagisme actif, ou passif au cours de l'enfance.

Il est important de noter que ces données reposent sur des observations, mais qu'aucun mécanisme expliquant comment ces facteurs participent au développement de la maladie n'a été identifié à ce jour. Pour l'heure, prévenir la survenue d'une sclérose en plaques chez une personne prédisposée est donc difficilement envisageable.

Les scientifiques cherchent depuis longtemps une origine infectieuse à la sclérose en plaques. Elle provoquerait un dérèglement du système immunitaire qui se mettrait à attaquer les gaines de myéline plutôt que les agents pathogènes. Cette hypothèse est très étudiée car d'autres affections proches de la SEP qui atteignent également la substance blanche, comme la leuco-encéphalopathie multifocale progressive et l'encéphalopathie subaiguë à VIH, sont d'origine virale. Dans le cas de la SEP, de

nombreux virus ont été soupçonnés tour à tour : celui de la rage, de l'herpès, de la rubéole, de la rougeole, de la varicelle, certains rétrovirus, comme le virus HTLV-1 responsable des leucémies de type T chez l'adulte, ou encore le virus Epstein-Barr, responsable de la mononucléose infectieuse. La bactérie *Chlamydia pneumoniae* a également été suspectée. Mais comme pour tous les virus cités précédemment, son rôle n'a jamais été prouvé. A ce jour, la piste infectieuse n'est donc qu'une hypothèse.

c) Cas de la vaccination contre l'hépatite B (4) :

Des plaintes ont été déposées par des patients vaccinés contre l'hépatite B et, plus récemment en 2013, contre les papillomavirus impliqués dans des cancers gynécologiques. Plusieurs études ont été menées, y compris à l'Inserm, pour évaluer la sécurité de ces vaccins. Les résultats rassurants, faisant l'objet d'un consensus international, ont conduit les agences de santé à réaffirmer l'absence d'imputabilité de ces vaccins dans la survenue de la sclérose en plaques (5), cf annexe n°5.

L'étude Zipp, Nat Medicine, en 1999 (6) était une étude rétrospective comparant l'incidence de maladie démyélinisante chez 27229 sujets vaccinés et 107469 non-vaccinés contre le VHB. Les résultats ont montré l'absence de sur-risque 2 mois, 6 mois, 1 an, 2 ans ou 3 ans après vaccination.

L'étude Sadovnik, Lancet, 2000 (7) comparait l'incidence de la SEP chez 2 populations : les enfants qui avaient 11 à 12 ans sur la période 1986-1992 donc non-vaccinés, (288657 enfants) ; et les enfants qui avaient 11 à 12 ans sur la période 1992-1998, vaccinés à plus de 92% (289651 enfants). L'étude conclut par l'absence de différence d'incidence jusqu'à l'âge de 17 ans entre les 2 populations.

Autre étude : Ascherio, NEJM (New, England journal of Medicine), 2001. (8) Il s'agit d'une étude cas-témoins comparant 192 cas de SEP et 645 contrôles : elle aussi conclut par l'absence de lien entre SEP et vaccin anti-VHB.

L'étude Confavreux, NEJM, 2001 (9) étudiait le sur-risque, c'est une étude rétrospective des facteurs associés à une poussée de SEP chez 643 patients déjà porteurs de cette maladie. Les résultats n'ont pas montré de sur-risque de poussée dans les 2 mois suivant une vaccination anti-VHB. Dans la même lignée, on retrouve l'étude Touzé, Neuroepidemiol, (10) en 2002 : étude cas-témoins comparant 402 cas de maladie démyélinisante et 722 contrôles. Celle-ci n'a pas montré de sur-risque de première poussée de maladie dans les 2 mois suivant une vaccination anti-VHB.

D'autres travaux ont suivi :

- DeStefano, Arch Neurol, 2003 : (11) étude cas-témoins comparant 440 cas de SEP et de névrite optique et 950 témoins : conclut à l'absence de sur-risque de SEP dans l'année ou dans les 5 ans suivant une vaccination anti-VHB

- Hernan, Neurology, 2004 : (12) étude cas-témoins comparant 163 cas de SEP et 1604 contrôles : il y a 3,1 fois plus de vaccinés dans le groupe SEP [IC95% 1,5-6,3], mais sur des effectifs trop faibles (11 vaccinés dans le groupe SEP, soit 6,7% de cette population) pour conclure à un sur-risque.

- Mikaeloff, *Brain*, 2007 : (13) suivi d'une cohorte de 356 enfants ayant eu une première poussée de maladie démyélinisante : pas de sur-risque d'évolution ultérieure vers un diagnostic confirmé de SEP en cas de vaccination anti-VHB.

- Mikaeloff, *Arch Pediat Adol Med*, 2007 : (14) étude pédiatrique cas-témoins comparant 143 cas de SEP et 1122 témoins : pas de sur-risque de 1ère poussée de SEP dans les 3 ans suivant une vaccination anti-VHB.

- Mikaeloff, *Neurology*, 2009 : (15) étude pédiatrique cas-témoins comparant 349 cas de maladie démyélinisante de l'enfant et 2941 contrôles : pas de sur-risque lié au vaccin anti-VHB, quelle qu'en soit la marque (une analyse a posteriori des patients d'un sous-groupe ayant reçu d'autres vaccins, et parmi eux d'un sous-groupe ayant reçu une marque particulière de vaccin anti-VHB, détecte avec une faible marge de significativité [IC95% 1,03-2,95] un sur-risque, mais cette sous-analyse a été considérée comme invalide sur le plan méthodologique).

- Ramagopalan, *Neuroepidemiology*, 2009 : (16) étude cas-témoins comparant 14362 cas de SEP et 7671 contrôles : absence de lien entre SEP et vaccin anti-VHB.

- Langer-Gould 2014, *JAMA Neurology*, 2014 : (17) étude cas-témoins comparant 780 cas de maladie démyélinisante et 3885 contrôles : absence de lien entre SEP et vaccin anti-VHB.

Malgré toutes ces études, le 22 juin 2017, une décision de la Cour Européenne de Justice a suscité de nombreuses polémiques et interprétations. En effet, la Cour était interrogée sur un point précis portant sur une directive de 1985 sur les produits défectueux qui stipulait que « la victime est obligée de prouver le dommage, le défaut et le lien de causalité entre le défaut et le dommage ».

Or, comme le rappelle le journal « le Monde » (4), ce texte a suscité des interprétations contradictoires :

- pour la cour d'appel de Paris, la justice ne peut reconnaître de lien de causalité en absence de preuve scientifique ;
- pour la cour d'appel de Versailles, le juge peut s'appuyer sur un faisceau d'indices graves et concordants comme preuve.

La Cour Européenne a donc tranché : selon cette dernière décision, le fait qu'il n'existe pas de preuve scientifique ne doit pas complètement fermer la porte à une indemnisation du plaignant, si celui-ci apporte « des indices graves, précis et concordants, permettant de conclure à l'existence d'un défaut du vaccin, et à celle d'un lien de causalité entre ce défaut et ladite maladie ». Cette décision pourrait donc permettre à des plaignants, si un juge estime qu'ils apportent suffisamment d'éléments à leur dossier, d'obtenir gain de cause en justice, malgré l'absence de preuve scientifique du lien de causalité entre le vaccin contre l'hépatite B et la sclérose en plaques.

Cette décision est donc une réponse à une question juridique précise, mais en aucun cas la Cour de justice Européenne n'a reconnu un quelconque lien entre vaccination contre l'hépatite B et sclérose en plaques.

d) Clinique

Les symptômes dépendent du lieu de démyélinisation et donc du siège des lésions, ce qui les rend imprévisibles, très variables d'un malade à un autre, et même au sein d'un même individu entre deux poussées. Toutes les fonctions neurologiques sont susceptibles d'être touchées, et après quelques années d'évolution, toutes les atteintes peuvent coexister.

Les atteintes du système nerveux central entraînent des troubles visuels, sensitifs, et/ou d'équilibre et celles de la moelle épinière occasionnent des troubles moteurs, urinaires et/ou sexuels.

Les symptômes peuvent apparaître en quelques heures ou quelques jours lors des poussées et disparaître entièrement ou partiellement, ce qui correspond à la rémission (entre deux poussées).

- Troubles moteurs : ce sont les premiers signes de la maladie dans 40% des cas. Ils se traduisent habituellement par une faiblesse musculaire d'intensité variable, au niveau d'un membre ou d'un segment de membre, d'une moitié du corps ou des deux membres inférieurs. Peuvent s'associer à cette faiblesse, une raideur des membres, des crampes, et des contractures musculaires.
- Troubles sensitifs : sont présents dans 20% des cas. Ils se manifestent soit par une diminution de la sensibilité, soit au contraire par une perception de sensations anormale. Ils se traduisent donc par des sensations de brûlures, échauffements, décharges électriques, fourmillements ou picotements, ruissellements, décharges électriques, ou au contraire diminution ou perte de sensibilité au chaud, au froid, à la piqûre dans certaines régions du corps.
- Troubles visuels : dans 30% des cas,
- Troubles urinaires : présents dans 80% des cas. Ils peuvent être irritatifs (impériosité), accompagnés de fuites nocturnes, de pollakiurie et nycturies avec un ou plusieurs réveils nocturnes ; ou obstructifs, (rétention urinaire) liés à des difficultés de relâchement du sphincter vésical qui provoquent une mauvaise vidange vésicale avec poussée abdominale, miction fractionnée, résidus post-mictionnels, et à terme une rétention urinaire complète.
- Spasticité : augmentation involontaire du tonus musculaire due à une diminution du contrôle du SNC vers la moelle épinière, qui envoie alors de nombreux influx vers les muscles, qui se contractent par secousses. Ce symptôme peut aggraver une incapacité motrice existante et être responsable d'une perte de l'autonomie pour le patient.

- Fatigue : très fréquente, et souvent disproportionnée comparativement à l'effort fourni. Elle contribue à perturber la vie quotidienne des malades.
- Névrite optique rétrobulbaire : (NORB), c'est l'une des manifestations les plus fréquentes de la SEP. Il s'agit d'une atteinte des nerfs optiques.
- Troubles cognitifs : sont présents dans 50% des cas après cinq ans de maladie. Ils peuvent se manifester sous la forme de troubles de la mémoire et de la concentration, mais aussi d'alternance de phases d'euphorie avec des épisodes de dépression, et peuvent mener à la démence dans les formes très évoluées.

En terme d'évolution, la maladie étant imprévisible, un ralentissement de la maladie est possible, mais pas la guérison spontanée. La plupart des patients ont une espérance de vie normale ou proche de la normale. Cependant, on sait que la moitié des patients atteints de SEP aura :

- Une gêne à la marche après huit ans d'évolution
- Besoin d'aide à la marche (cane par exemple) après quinze années d'évolution
- Besoin d'un fauteuil roulant après trente ans de maladie.

Les femmes ont une progression vers le handicap plus lente et moins sévère que les hommes, chez qui le risque de neurodégénérescence et de déficit cognitif est plus élevé.

e) Diagnostic

Le diagnostic repose classiquement sur la survenue de deux poussées distinctes accompagnées de symptômes différents. Quatre critères cliniques sont essentiels :

- ✓ Dissémination temporelle des lésions, caractérisée par une succession de poussées
- ✓ Dissémination spatiale des lésions, caractérisée par des symptômes différents
- ✓ Inflammation du SNC
- ✓ Absence d'autres maladies évolutives au diagnostic différentiel.

Pour confirmer ces lésions, et en complément des signes cliniques, l'IRM est l'examen de référence. Il visualise une dissémination spatio-temporelle des atteintes dès la première poussée et permet d'instaurer un traitement sans nécessairement attendre la poussée suivante.

Ainsi le diagnostic de SEP peut être fait devant la survenue de deux poussées ou d'une poussée unique avec des critères de dissémination spatio-temporelle établis par IRM.

Les cliniciens disposent de critères diagnostics préétablis (18) permettant de confirmer la sclérose en plaques.

La ponction lombaire pour analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) permet de mettre en évidence l'inflammation du système nerveux central chez une grande majorité de patients. On réalise une analyse cytologique : un LCR sain ne doit pas contenir plus de 5 cellules par mm cube de liquide, il est fréquent de noter chez les malades atteints de SEP une élévation modérée du nombre de cellules présentes dans le LCR.

Mais surtout, on recherche les bandes oligoclonales : ces bandes retrouvées sur le profil d'isoélectrofocalisation (technique de séparation des molécules en fonction de leur point isoélectrique, c'est une technique d'électrophorèse) mettent en évidence la synthèse intra-thécale (méningée) d'immunoglobulines IgG, présentes donc dans le LCR mais absentes du sang. Associées aux critères IRM, elles ont une grande valeur pour le diagnostic mais ne sont pas spécifiques de la SEP.

On réalise également des analyses virales et bactériologiques afin de réaliser le diagnostic différentiel et d'évincer d'autres pathologies potentielles.

En 2017, un collège international de 30 experts a passé en revue les critères diagnostiques utilisés jusque-là ainsi que les données publiées depuis la dernière révision en 2010 des critères de Mac Donald, afin d'élaborer de nouvelles recommandations permettant d'accélérer le diagnostic.

Ils ont conclu, entre autres, que pour les patients atteints d'un syndrome clinique typique, et présentant une dissémination dans l'espace, la présence de bandes oligoclonales spécifiques permet de poser un diagnostic de sclérose en plaques. (19)

Images IRM :

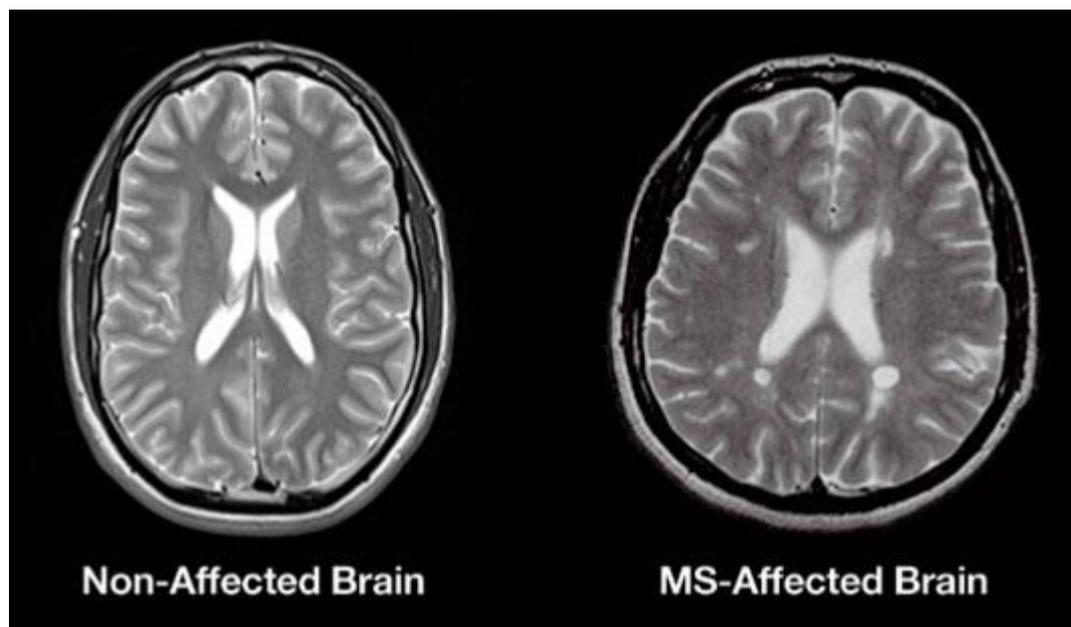


Figure 4 : Comparaison d'un cerveau sain (à gauche) avec un cerveau atteint de SEP (à droite) (20)

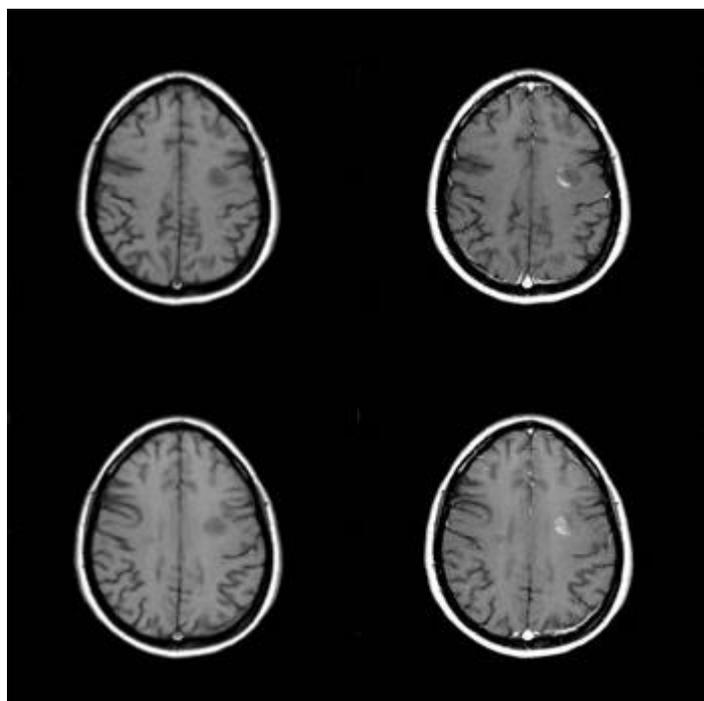


Figure 5 : Séquence pondérée en T1 avant (à gauche) et après (à droite) injection de produit de contraste (21)

L'imagerie par IRM consiste à placer le corps humain dans un tunnel où règne un champ magnétique, induisant ainsi un alignement des nombreux atomes d'hydrogène composant le corps humain, puis à émettre des ondes radios qui vont

placer les atomes d'hydrogène en état de résonance. C'est l'alternance de périodes d'excitation et de retours à la normale qui est à l'origine du signal IRM.

Le temps de répétition est l'intervalle entre deux excitations. Le temps d'écho est l'intervalle de temps entre l'excitation et la survenue du signal IRM. Une séquence IRM résulte d'un ensemble d'impulsions dont les paramètres « temps d'écho » et « temps de répétition » sont ajustés pour obtenir des images ayant des contrastes donnés, tels que T1 ou T2.

En T1, la graisse apparaît hyperintense, donc claire, et l'eau est hypointense.

En T2, l'eau apparaît hyperintense (claire), et les graisses hypointenses.

La séquence pondérée en T1 montre un liquide céphalo-rachidien (LCR) noir, et une substance grise plus foncée que la blanche. Il s'agit de séquences anatomiques ayant un faible contraste pour les lésions qui seront soit invisibles, soit un peu plus foncées que la substance blanche. Ces séquences sont utilisées pour mettre en évidence une fixation anormale du produit de contraste, s'exprimant par une coloration blanche très intense au niveau de la lésion.

Dans le cerveau normal, il n'existe pas de fixation du produit de contraste (le gadolinium). Une prise de contraste indique une plaque active, siège d'une activité inflammatoire évolutive.

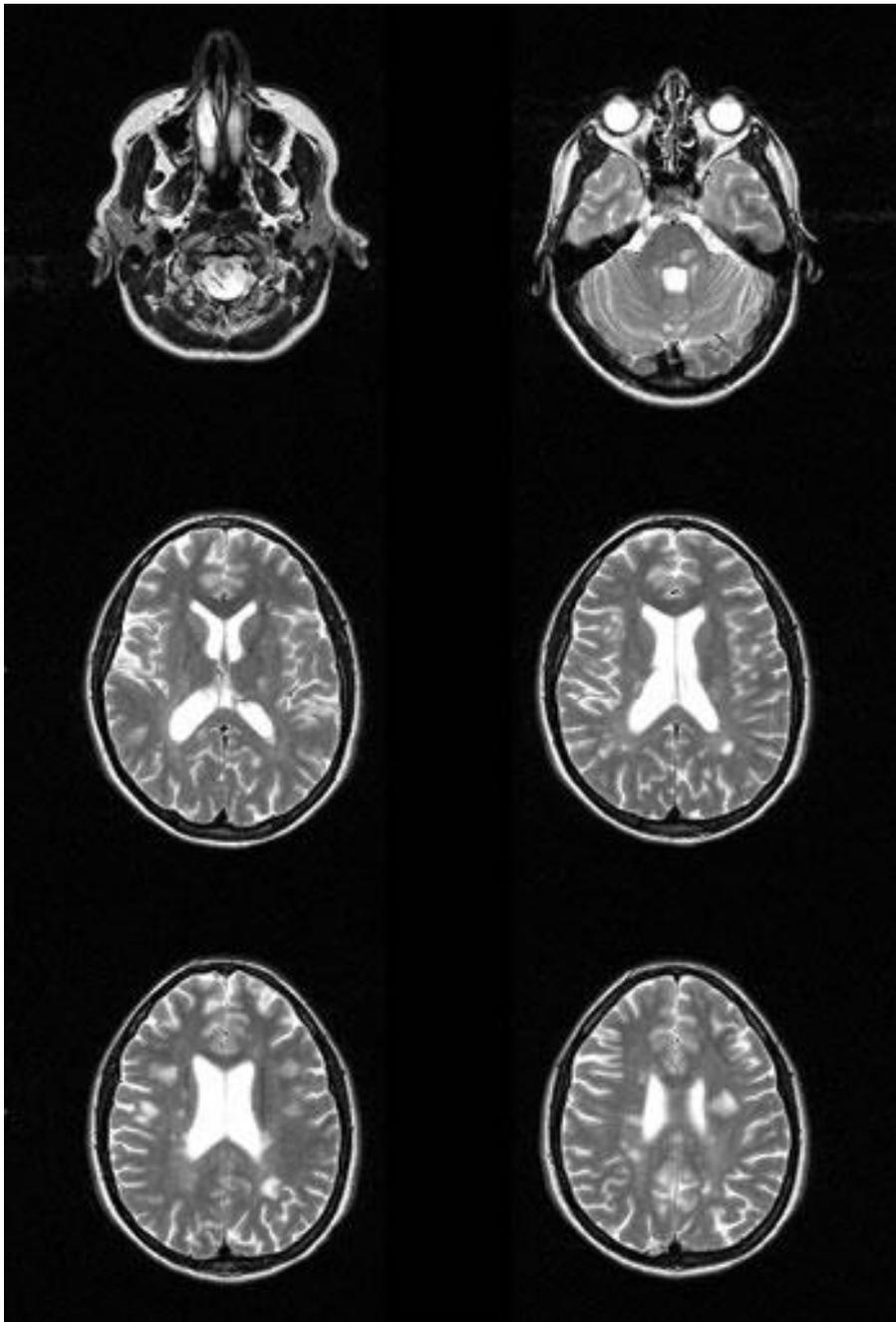


Figure 6 : Séquence pondérée en T2 réunissant tous les critères de Barkhof (21)

En T2, le contraste normal est inversé par rapport à T1. Le LCR est blanc et la substance grise est plus claire que la substance blanche. Cette séquence est très sensible aux plaques qui apparaissent plus claires que la substance blanche : elles sont dites en hypersignal.

Les lésions de la SEP ont généralement des limites nettes, et leur taille varie de quelques millimètres à plusieurs centimètres. Ces lésions se répartissent aux régions périventriculaires, aux jonctions cortico-souscorticales, et plus généralement à l'ensemble de la substance blanche du SNC.

Dans les cas où l'IRM et la ponction lombaire ne seraient pas concluants malgré des signes cliniques évoquant une SEP, on peut avoir recours aux potentiels évoqués, qui mesurent les potentiels électriques émis après stimulation.

f) Outils de suivi

Le suivi de ces patients est assuré par un neurologue et le médecin généraliste. Leurs objectifs principaux sont de suivre l'évolution de la maladie, de rechercher d'éventuelles complications en réduisant la durée et l'intensité des poussées, d'adapter le traitement, d'instaurer une rééducation pour éviter les complications liées à l'immobilité et améliorer les incapacités.

L'IRM n'ayant pas d'intérêt pronostic individuel, il n'y a pas lieu de les répéter au seul titre de la surveillance. Ils seront utilisés en cas de signes cliniques et/ou suspicion de poussées.

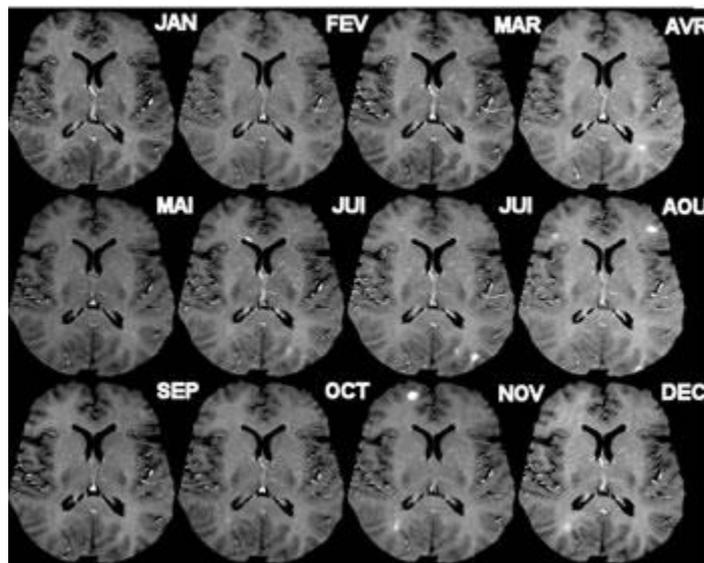


Figure 7 : Séquence pondérée en T1 après injection de gadolinium montrant une dissémination spatio-temporelle des lésions sur 12 mois. (21)

- ✚ Les cliniciens utilisent également le score EDSS : il s'agit d'un outil permettant la cotation de l'atteinte et l'évolution neurologique du patient. C'est un outil commun à tous les neurologues. L'examen neurologique est divisé en huit paramètres fonctionnels, dont quatre majeurs : fonction pyramidale, fonction cérébelleuse, fonction sensitive et fonction du tronc cérébral, et quatre mineurs : sphincters, vision, mental, et autres. (cf annexe 3)

Un score de 0 évoque un examen neurologique normal, un score de 10 induit un décès lié à la SEP.

- ✚ Manœuvres de Barré et Mingazzini

Ces manœuvres permettent de tester la force musculaire, une incapacité à maintenir ces positions ou une chute uni ou bilatérale peut faire penser à un déficit moteur du patient.

La manœuvre de Barré consiste à garder les jambes à la verticale, le patient étant couché sur le ventre et ses genoux fléchis à 90°.

La manœuvre de Mingazzini consiste à garder pour le patient qui est couché sur le dos, les hanches et les genoux fléchis à 90°.

La manœuvre de Barré est dite positive (signifiant que le patient présente une anomalie neurologique) dans les conditions de l'examen neurologique suivantes. Maintenu horizontalement, les coudes étant tendus et les poignets en dorsiflexion maximale (dos de la main plié en direction de l'avant-bras) et si l'on constate un déficit discret qui se traduit par une asymétrie du maintien de la dorsiflexion du poignet avec apparition d'une main présentant un déficit et qui devient creuse.

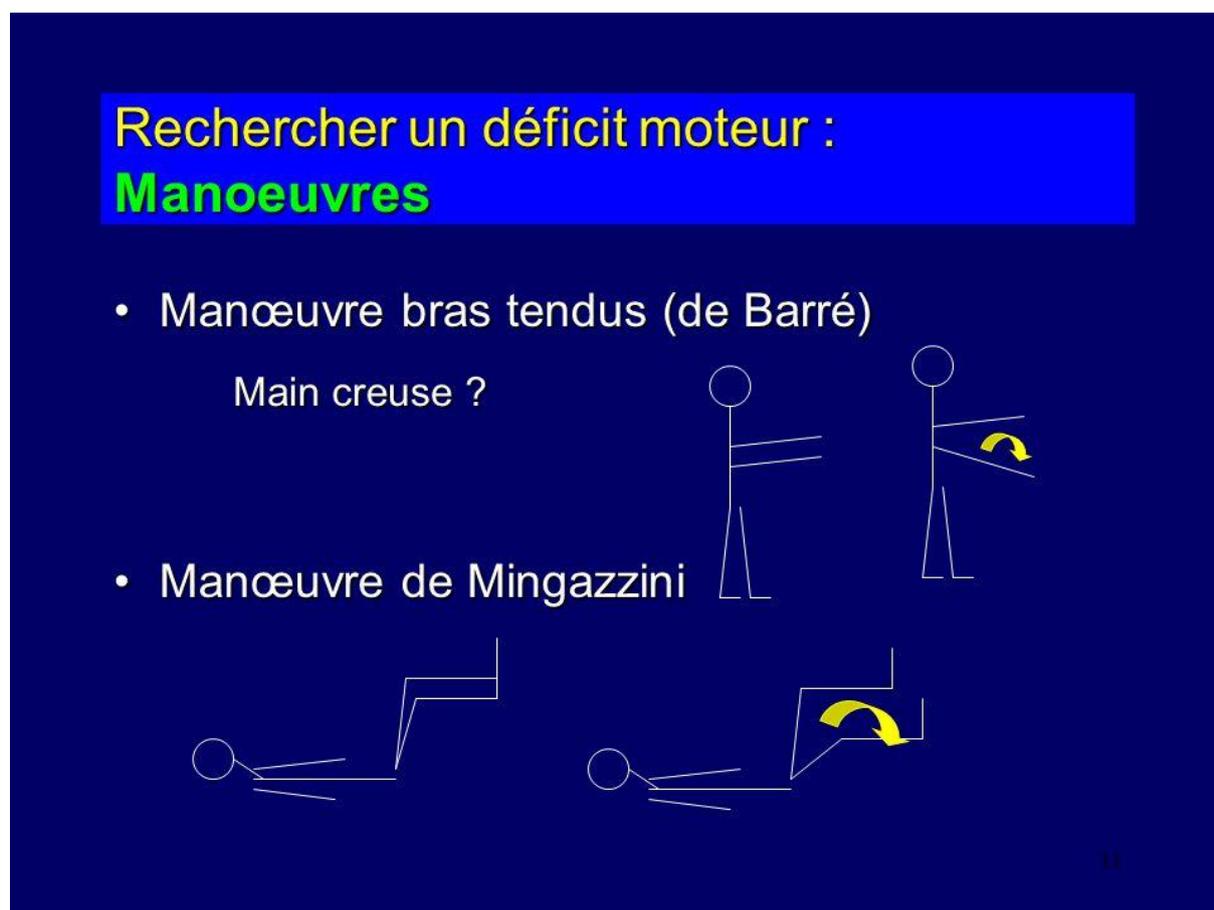


Figure 8 : représentation schématique des manœuvres de Barré et Mingazzini (22)

2. Traitements disponibles

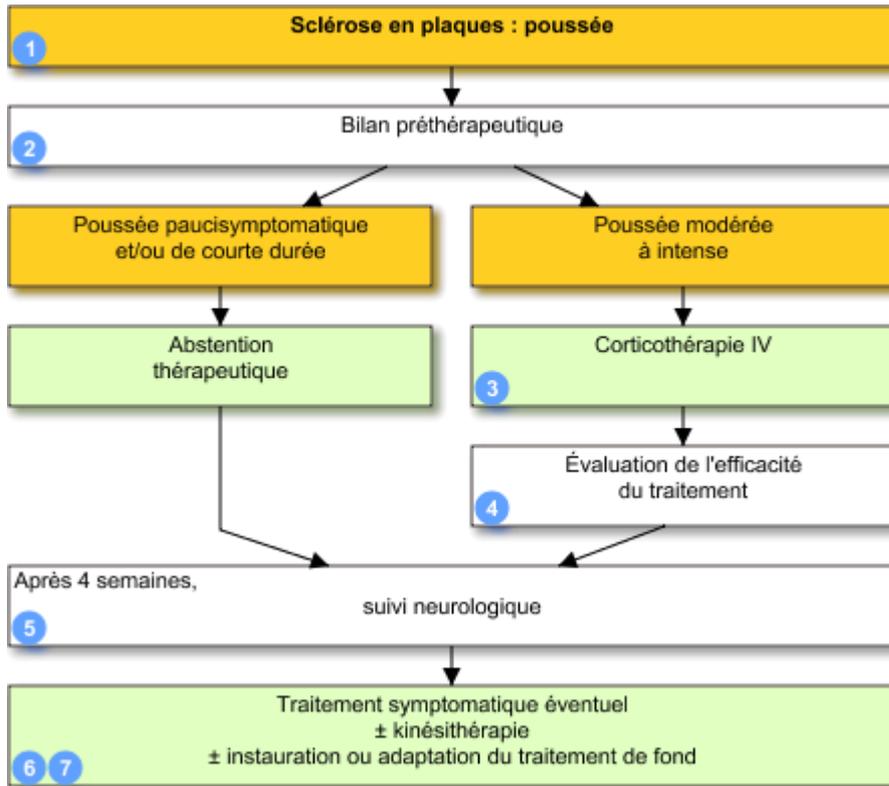


Figure 9 : *stratégie de prise en charge de la sclérose en plaques (23)*

La stratégie thérapeutique repose sur trois axes :

- traitement de la poussée
- traitement des symptômes présents
- mise en place d'un traitement de fond de la maladie.

Le traitement de la poussée consiste à l'injection de corticoïdes intraveineux lorsque celle-ci est invalidante et/ou symptomatique.

Le traitement symptomatique repose sur la prescription d'antalgiques ou de kinésithérapie par exemple.

Dès que la SEP est diagnostiquée, un traitement de fond est mis en place pour prévenir l'accumulation de lésions de démyélinisation et retarder une nouvelle poussée. Le choix du médicament tient compte des recommandations, de l'évolution du patient, de la tolérance de la molécule par le malade, et des modalités d'administration.

a) Traitement de la poussée

Il repose sur les propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives des corticoïdes à forte dose. Il peut être en injectable : le patient reçoit des bolus en IV de 1g de méthyprednisolone par jour pendant 3 à 5 jours. Les injections, du moins pour les premières, sont réalisées sous surveillance hospitalière en raison des nombreux effets indésirables des corticoïdes parmi lesquels : troubles cardiaques et métaboliques, délires, agitation. Les suivantes peuvent éventuellement être réalisées au domicile du patient en l'absence de contre-indications (diabète, hypertension artérielle mal contrôlée...). Il est également possible d'injecter des doses dégressives de corticoïdes sur plus de trois jours, et d'enchaîner avec un relai per os par de la prednisolone. Le traitement peut également être entièrement pris par voie orale, à 1g de prednisolone par jour. Cette pratique est hors AMM.

Effets indésirables principaux : goût métallique dans la bouche, excitation, insomnies, bouffées de chaleur, rougeur passagère du visage, affections diverses (hypersensibilités, réactions Cushingoïdes, cardiaques, vasculaires, respiratoires, gastro-intestinales, oculaires type cataracte ou glaucome...), rétention hydro-sodée, augmentation de la pression artérielle, immunodépression, faiblesse musculaire, troubles digestifs, prise de poids.

Délai d'action : effets ressentis généralement après huit à dix jours, mais rétablissement variable pouvant prendre jusqu'à plusieurs semaines.

Quatre semaines après le traitement, un suivi neurologique est réalisé afin d'évaluer les symptômes résiduels et les éventuelles séquelles.

b) Traitements symptomatiques

Il s'agit de traiter les troubles liés à la pathologie ou aux différents traitements, comme :

- ✓ L'asthénie : avec l'amantadine par exemple
- ✓ Les douleurs : carbamazépine, gabapentine ou lamotrigine, antispastiques et antalgiques classiques
- ✓ Tremblements et mouvements anormaux : isoniazide ou propranolol
- ✓ Spasticité (augmentation exagérée et permanente du tonus musculaire) : avec le balcofène par exemple
- ✓ Troubles génito-sphinctériens : avec, entre autres, des anticholinergiques oraux.

Il convient d'adapter les thérapeutiques en fonction du patient, de l'évolution de sa maladie, et de sa tolérance aux traitements. Ainsi, nombre des molécules administrées sont utilisées hors AMM. *Confère annexe 4, recommandations de la HAS.*

c) Traitement de fond

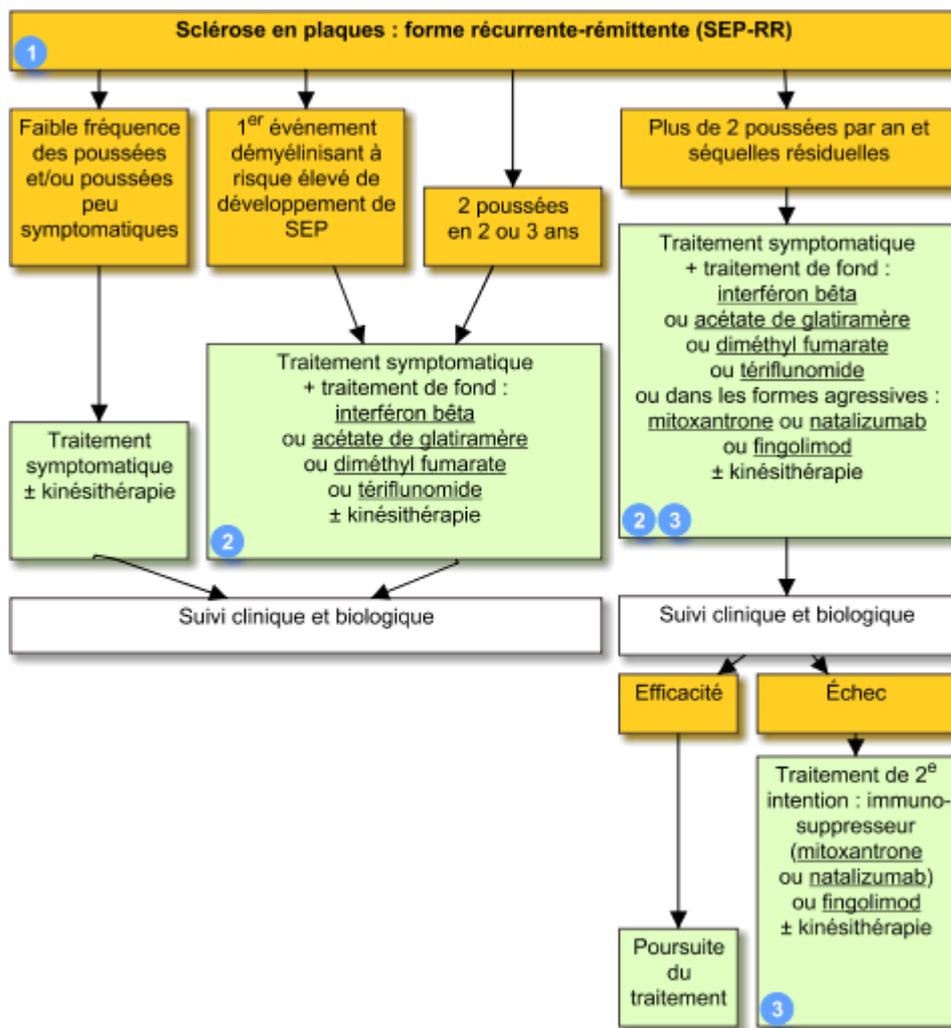


Figure 10 : arbre décisionnel des traitements de fond de la sclérose en plaque récurrente-rémittente (23)

Médicaments de première intention

Il s'agit des molécules utilisées chez les patients débutant une sclérose en plaques ou ayant eu une première atteinte inflammatoire du système nerveux central. On retrouve des interférons Béta (Avonex®, Bétaféron®, Rebif®, Extavia® et depuis peu le Plegridy®), l'acétate de glatiramère (Copaxone®), le diméthylfumarate (Tecfidera®), et le tériflunomide (Aubagio®). Ils permettent une réduction de la fréquence des poussées d'environ 30%, une réduction de l'activité IRM et pour certains, un ralentissement de la progression du handicap. La tolérance aux interférons est bonne avec parfois des signes pseudo-grippaux après les injections (fièvre, frissons, courbatures, céphalées...) lors des premières semaines. L'injection est soit intramusculaire, soit sous cutanée, et la fréquence est variable (quotidienne à 1 fois/semaine). L'acétate de glatiramère s'injecte quotidiennement en sous cutanée. Sa tolérance est bonne avec parfois une irritation au point d'injection et très rarement une sensation de malaise de quelques secondes immédiatement après une injection.

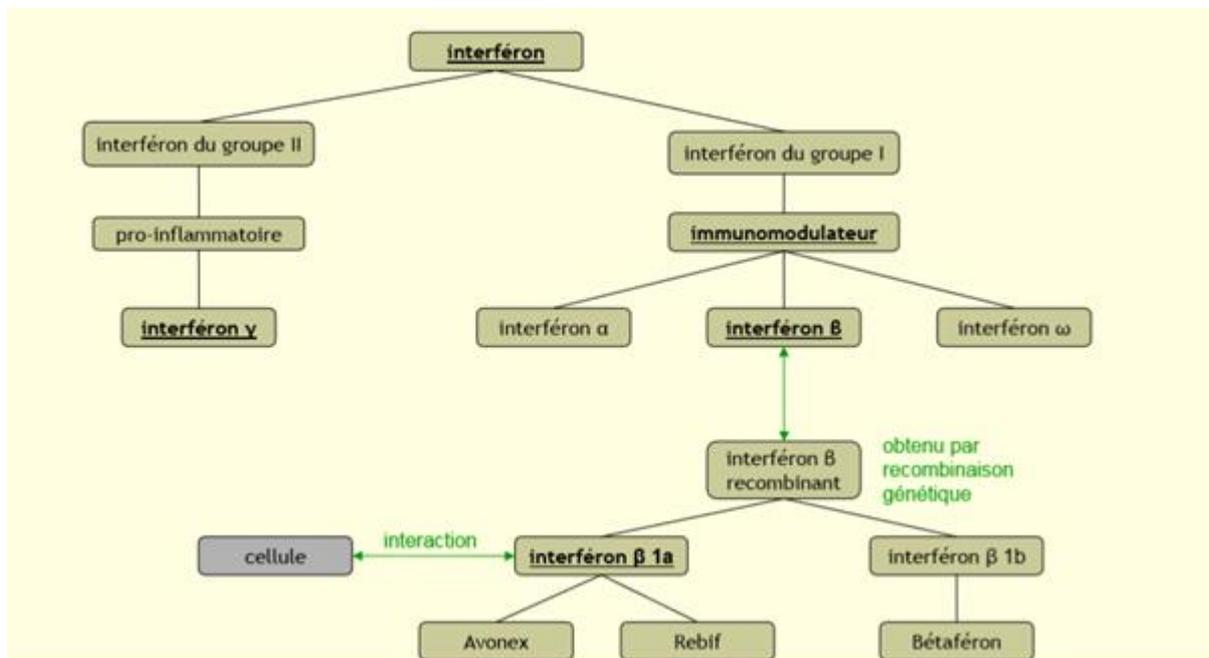


Figure 11 : les différents interférons (24)

- AVONEX® 30µg/0.5ml :
 - Interféron bêta 1a
 - Disponible en stylo pré-rempli ou en solution injectable
 - Posologie : une injection de 30 µg en intramusculaire une fois par semaine. Afin d'améliorer la tolérance au produit, en instauration, il est possible de procéder à la titration : on commence par une dose correspondant à un quart de la dose de 30 µg, et on augmente d'un quart de dose par semaine de sorte d'atteindre la dose complète à la quatrième semaine.
 - Mode d'action : c'est un interféron, c'est donc un immunomodulateur.

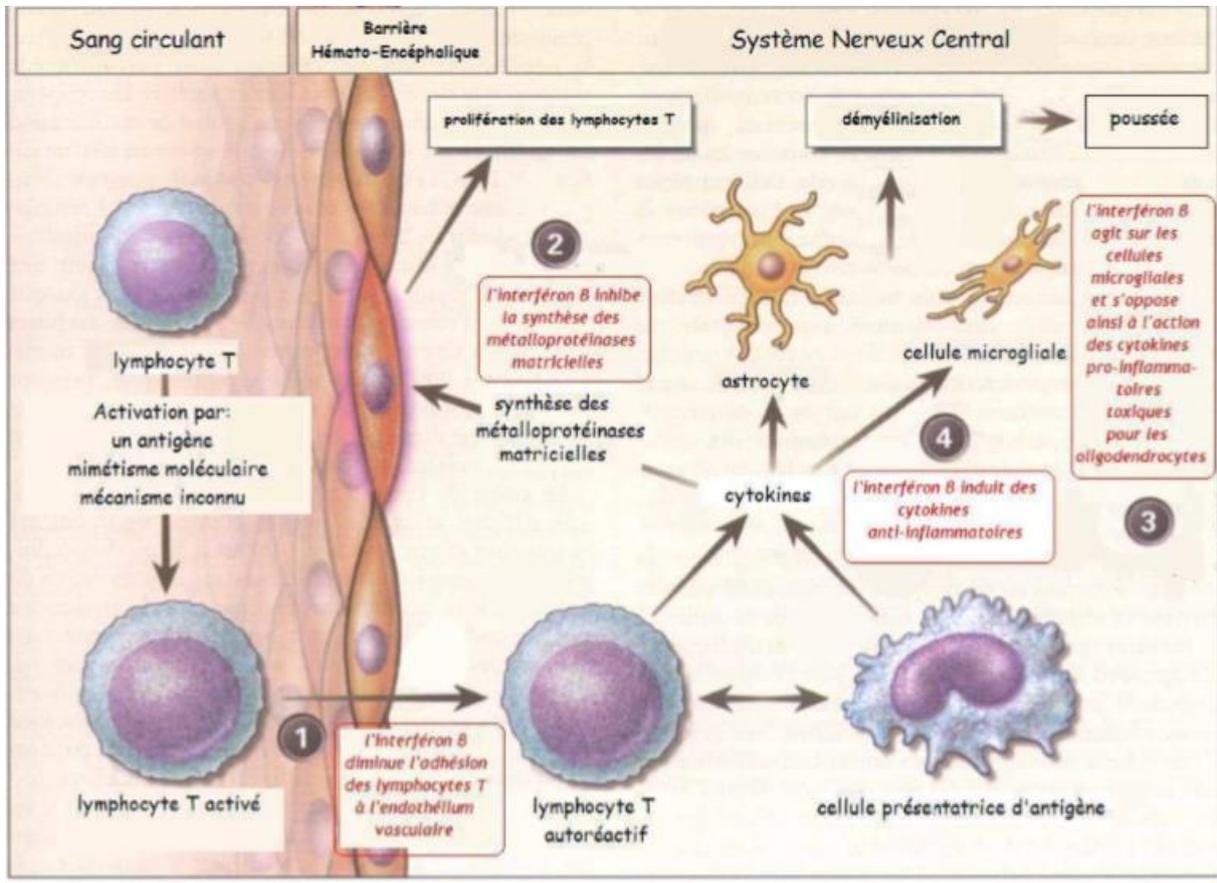


Figure 12 : représentation du mode d'action de l'interféron bêta 1a (24)

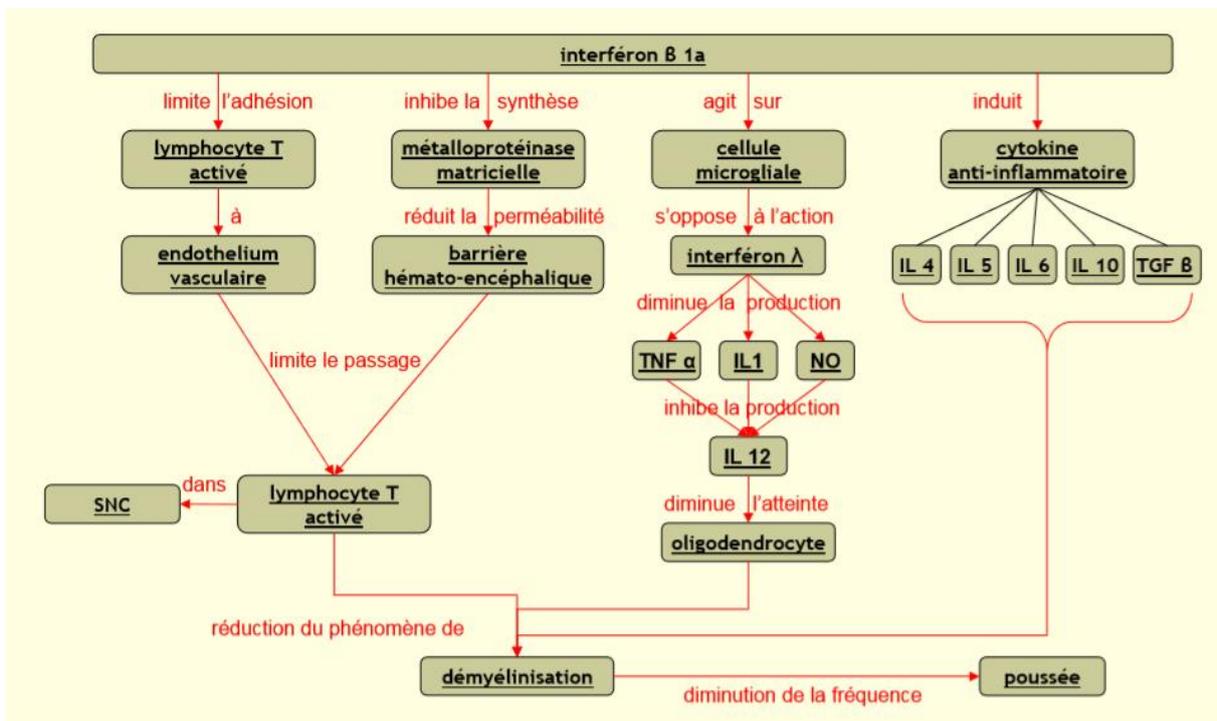


Figure 13 : représentation du mode d'action de l'interféron bêta 1a (24)

Donc l'interféron bêta 1a :

- Limite l'adhésion des lymphocytes T activés à l'endothélium vasculaire,

- Limite le passage des Lymphocytes T activés à travers la barrière hémato-encéphalique en diminuant la perméabilité de celle-ci via la réduction de synthèse de métalloprotéases
- Agit sur les cellules microgliales, donc diminue la production de TNF alpha et d'interleukines pro-inflammatoires et diminue de ce fait l'atteinte des oligodendrocytes
- Induit la production de cytokines anti-inflammatoires (interleukines 4,5,6 et 10).

Tous ces processus mènent à la réduction du phénomène de démyélinisation des axones et donc à la diminution de la fréquence des poussées.

- Effets indésirables : l'Avonex® induit fréquemment un syndrome pseudogrippal avec myalgies, frissons, fièvre, asthénie importante, hypersudation, céphalées et nausées. De plus, il est possible que les patients développent des anticorps neutralisants anti-Avonex®, diminuant ainsi l'efficacité de ce dernier.

➤ BETA FERON® 250µg/ml :

- Interféron bêta 1b recombinant
- Posologie : une dose de 250µg (soit 8MIU) en injection sous-cutanée tous les deux jours. Une posologie progressive débutant à 62,5µg est instaurée en début de traitement, pour parvenir à la dose efficace de 250µg tous les deux jours.
- Mode d'action : le mode d'action est proche de celui de l'interféron 1a
- Effets indésirables :
 - Syndrome pseudogrippal
 - Réactions au site d'injection
 - Développement d'anticorps neutralisants pouvant diminuer l'efficacité du produit

➤ REBIF® 22µg :

- Interféron bêta 1a
- Posologie :
 - Semaines 1 et 2 : instauration du traitement à 8.8µg par injection, trois injections en sous-cutanées par semaine
 - Semaines 3 et 4 : trois injections de 22µg par semaine
 - Semaines 5 et suivantes : trois injections de 44µg par semaine
- Mode d'action : cf Avonex®
- Effets indésirables : idem Avonex®. La prise d'antipyrétiques est donc conseillée 24h avant les injections.

➤ EXTAVIA® 250µg/ml

- Interféron bêta 1b recombinant
- Posologie : une injection de 250µg en sous-cutané tous les deux jours. A l'instauration du traitement, des doses de 62.5µg peuvent être

administrées avec une augmentation progressive pour arriver à la dose efficace de 250µg tous les deux jours.

- Mode d'action identique au Bétaféron®
- Effets indésirables : cf Bétaféron®

➤ PLEGRIDY® 63 ; 94 ou 125µg :

- Peginterféron bêta 1a. Il s'agit d'un interféron bêta 1a modifié (pégylé) afin d'augmenter sa durée d'action et donc d'espacer les injections.
- Posologie : une injection de 125µg toutes les deux semaines en sous-cutané. L'instauration du traitement se fait par une dose de 63µg, puis augmentation progressive jusqu'à la dose efficace de 125µg toutes les deux semaines.
- Le mode d'action ainsi que les effets indésirables sont ceux de l'interféron bêta 1a non pégylé.

➤ Diméthylfumarate (TECFIDERA®) 120/240mg, gélules

- Posologie : la dose initiale est de 120mg deux fois par jour, par voie orale. Après 7 jours de traitement, la posologie pourra être augmentée progressivement pour arriver à la dose efficace de 240mg deux fois par jour. Les gélules doivent être prises au moment des repas.
- Mode d'action : activation de la voie Nrf2 induisant un effet anti-inflammatoire et un effet antioxydant cytoprotecteur. (Nrf2 est une protéine liée à l'état d'équilibre au complexe protéique KEAP1. Lorsqu'il y a une augmentation de ROS (donc oxydation) dans la cellule, ceux-ci réagissent avec KEAP1, induisant une augmentation de Nrf2 non liée qui vont migrer vers le noyau et se fixer aux ARE (Antioxydant Responsive Element). Ceci a pour conséquence la production d'antioxydants.
- Effets indésirables :
 - Bouffées congestives
 - Effets gastro-intestinaux
 - Leucopénies/lymphopénies

➤ Acétate de glatiramère (Copaxone®) 20mg/ml et 40mg/ml :

- Analogue peptidique de la PMB (protéine basique de myéline)
- Posologie :
 - 20mg par jour en injection sous-cutanée
 - 40mg par injection 3 fois par semaine à au moins 48h d'intervalle
- Mode d'action :
 - Antagoniste de la PMB, se fixe donc à sa place sur les sites récepteurs des cellules présentatrices d'antigène
- Effets indésirables :
 - Réactions au point d'injection
 - Flush, dyspnée, palpitations

- Teriflunomide (Aubagio® 14mg, comprimé)
 - Métabolite du Leflunomide (Arava®)
 - Posologie : 14mg une fois par jour.
 - Mode d'action : c'est un agent immunomodulateur aux propriétés antiinflammatoires qui inhibe la dihydroorotate dihydrogénase de manière sélective et réversible. Cette dernière est une enzyme mitochondriale nécessaire à la synthèse de novo de la pyrimidine, donc le teriflunomide diminue la synthèse de cellules qui ont besoin de cette enzyme, et donc le nombre de lymphocytes T activés au niveau du SNC.
 - Effets indésirables : céphalées, diarrhées, nausées, alopecie

Médicaments réservés aux formes très inflammatoires

Ce sont les molécules utilisées dans les formes très agressives de la sclérose en plaques ou pour les personnes chez lesquelles les interférons se sont avérés sans efficacité car ils ont des effets secondaires importants (atteinte de la fertilité, baisse des globules blancs, cancer...) . Il s'agit du Tysabri® (Natalizumab), de Elsep® (Mitoxantrone) et du Gilenya®, (Fingolimod).

Le Fingolimod est un analogue structural de la sphingosine qui se lie et module donc les récepteurs sphingosine1-phosphate (SP1 à SP5). La liaison à ces récepteurs induit leur dégradation. Donc le Fingolimod piège les lymphocytes dans les ganglions. Ils ne peuvent donc plus passer la barrière hémato-encéphalique. On a donc une réduction des poussées de 50%. Il est administré par voie orale, à raison d'une gélule par jour.

Cependant, il entraîne des lymphopénies doses-dépendantes (pouvant aller jusqu'à des diminutions de 70% des lymphocytes), réversibles après arrêt. Il induit également des infections des voies aériennes supérieures, une asthénie importante, et des bradycardies doses –dépendantes. L'initiation du traitement doit donc être faite sous surveillance hospitalière (ECG).



Le Natalizumab 300 mg est un anticorps monoclonal dirigé contre l'alpha 1 intégrine, fortement exprimée à la surface des leucocytes. (cf partie III, partie plus détaillée sur le Natalizumab)

Il est administré en perfusion intraveineuse une fois toutes les quatre semaines.

Il a une réelle efficacité sur la réduction du taux annuel de poussée, l'évolution du handicap, une réduction significative du nombre de lésions visibles à l'IRM et un impact bénéfique sur la qualité de vie des patients. Il est administré en perfusion mensuelle uniquement en milieu hospitalier. Il entraîne des effets indésirables fréquents tels que nausées, troubles digestifs, urticaire, mais le principal effet secondaire est le risque de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP - démyélinisation du système nerveux provoquée par la réactivation du virus JC).

Le Tysabri a obtenu en 2006 une AMM en monothérapie limitée aux patients présentant une forme agressive malgré un traitement par interféron bêta ou dans les formes RR sévères d'évolution rapide, avec obligation de délivrer aux patients une carte d'alerte spéciale compte tenu des problèmes de sécurité liés au natalizumab.



Le mitoxantrone est un antinéoplasique cytostatique à activité intercalante de l'ADN. Il entraîne une réduction de 70% de l'activité clinique (fréquence des poussées, progression du handicap) et une diminution de 80% de l'activité IRM (taux annuel de nouvelles lésions repérées après injection de produit de contraste). Il est administré par perfusion intraveineuse de façon mensuelle pendant 6 mois en milieu hospitalier. Cependant, il induit une toxicité hématologique (leucopénie et thrombocytopénie), une toxicité cardiaque induisant une obligation de surveillance de la fonction cardiaque, et des cas de leucémies myéloïdes aiguës ont été rapportés. On note également une alopecie et une toxicité digestive. Il induit une contraception nécessaire comme pour les autres traitements de fond, et une surveillance bêta-HCG en démarrage du traitement et en cas de suspicion de grossesse.

La Dose cumulative autorisée est de 72mg/m².

Traitement des SEP secondairement progressives :

- Encore actives :
 - Les 3 mêmes interférons bêta disponibles, selon des modalités d'administration différentes.
 - Dans les formes agressives de SEP-SP, Elsep® dispose également d'une AMM mais pas en traitement de 1re intention, avec des modalités d'administration et de surveillance identiques à celles décrites auparavant.
- Non actives ou SEP-PP : aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité dans ces formes.

Tableau récapitulatif des thérapeutiques disponibles dans le traitement de fond de la SEP RR.

Voie d'administration	DCI	Spécialité	Posologie usuelle	Interactions
Injectable	Interféron bêta1a	AVONEX* 30µg/0.5ml (seringue ou stylo)	30µg, soit 0.5ml de solution en IM une fois par semaine. Augmentation progressive	
Injectable	Interféron bêta 1a	REBIF* 22 ou 44µg/0.5ml, en cartouches, seringue ou stylo.	44µg en SC, 3 fois par semaine.	
Injectable	Interféron bêta 1b	Bétaféron 250µg/ml	250µg, soit 8 millions d'unités ou 1ml de solution en SC tous les deux jours. Augmentation progressive des doses en début de traitement.	
Injectable	Interféron bêta	EXTAVIA* 250µg/ml	250µg, soit 8 millions d'unités ou 1ml de solution en SC tous les deux jours. Augmentation progressive des doses en début de traitement	
Injectable	Peginterféron bêta 1a	PLEGRIDY 125µg en stylo pré-rempli	125µg en SC toutes les deux semaines	

Injectable	Glatiramère acétate	Copaxone 20mg/ml	20mg par jour, soit une seringue pré-remplie, en SC	
Voie orale	Teriflunomide	AUBAGIO 14mg cp	14 mg une fois par jour	AD avec colestyramine et charbon actif
Voie orale	Diméthyl fumarate	Tecfidera 120 et 240 mg, gélules	240 mg deux fois par jour.	
Voie orale	Mitoxantrone	ELSEP	12mg/m ² /mois	
Voie orale	Fingolimod	GILENYA		
Voie injectable	Natalizumab	TYSABRI		

d) Pistes de futurs traitements

En décembre 2017, la FDA (Food and Drug Administration) a approuvé 15 molécules pour le traitement de la SEP (25):

- 5 à base d'interféron béta
- 2 sont de l'acétate de glatiramère
- 4 anticorps monoclonaux : natalizumab, alemtuzumab, daclizumab, ocrelizumab (première molécule dont la cible sont les lymphocytes B)
- le mitoxantrone
- 3 sont par voie orale : fingolimod, le diméthyl fumarate, et le terflunomide.

La FDA a également reconnu la dalfampridine comme traitement symptomatique dans la sclérose en plaques permettant d'améliorer la vitesse de marche. C'est un inhibiteur des canaux potassiques.

La sclérose en plaques est une pathologie pour laquelle les thérapeutiques sont en perpétuelle évolution, avec plusieurs axes de recherches.

3. Place du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient atteint de SEP

Les patients atteints de sclérose en plaque reçoivent souvent la majeure partie de leur traitement à l'hôpital. Cependant, les corticoïdes *per os*, ou encore les traitements symptomatiques, sont délivrés en ville. A cette occasion, le pharmacien d'officine bien formé et informé sur la pathologie, peut entreprendre une démarche de conseils adaptés avec son patient.

Il est question d'éducation thérapeutique pour ces malades atteints de SEP, car ils reçoivent un traitement lourd, qu'il convient de leur expliquer. Cependant, souvent c'est l'équipe hospitalière qui prend en charge cette éducation.

Pour autant, au comptoir, le pharmacien n'est pas en reste. Si le patient en connaît probablement autant voire plus que le pharmacien d'officine sur sa pathologie et ses traitements, il est important de lui rappeler les éventuelles contre-indications auxquelles il s'expose. Je pense que nous avons un rôle à jouer.

Il est possible d'essayer de soulager le patient des symptômes secondaires à sa pathologie. Ainsi, un patient constipé pourra venir chercher de l'aide au comptoir parce que le neurologue qui le suit n'a pas eu le temps de discuter de ses soucis de transit, pourtant importants.

Un patient qui présente des difficultés d'érection également pourra plus facilement se confier à son médecin de ville ou à son pharmacien d'officine.

Ce sont des patients qui rencontrent des professionnels de santé régulièrement, mais avec lesquels souvent ils discutent pathologie. Le pharmacien peut être ce relai entre le professionnel de santé et le patient qui prêtera une oreille attentive.

D'autre part, la HAS recommande la mise à disposition du malade de dispositifs médicaux tels que :

- ✓ Cannes, déambulateurs, fauteuils roulants
- ✓ Lève-malade
- ✓ Lit médicalisé
- ✓ Coussins et matelas anti-escarres
- ✓ Matériel d'auto ou hétéro-sondage
- ✓ ...

Que le patient soit valide et capable de se déplacer à la pharmacie ou que ce soit un aidant qui vienne pour lui, le pharmacien d'officine peut trouver sa place dans la prise en charge du malade. A condition d'être un minimum formé et intéressé par le sujet.

Il s'agit dans tous les cas d'un parcours de soin difficile, comme l'illustre le cas clinique suivant.

II. Cas clinique

1. Présentation

Lorsque j'ai commencé ce travail, l'un des points les plus frappants était la force mentale des patients. J'ai pu la constater au travers de forums que j'ai consultés afin de mieux comprendre les douleurs ressenties et comment étaient vécus les effets secondaires.

Un patient de mon entourage atteint de SEP s'est porté volontaire pour que j'utilise son dossier médical afin de retracer son parcours de soins. Il s'agit donc d'un patient dont j'ai recueilli le consentement et que nous appellerons ici Monsieur X.

Le patient X est né le 24 juillet 1969. Boucher de profession, il est marié et père de deux filles.

2.Histoire de la maladie

L'histoire clinique débute en avril 2002, alors que le patient X était jusque-là en parfaite santé, avec :

- apparition d'une hypoesthésie superficielle péri-ombilicale pendant une semaine, sans atteinte dorsale,

- d'un flou visuel gauche sans douleur orbitaire ni altération visuelle des couleurs ayant duré 2 à 3 jours,

- puis est apparue une hypoesthésie faciale gauche moyenne et inférieure intéressant l'hémilangue gauche et les arcades dentaires gauches.

Le patient signalera à cette occasion des douleurs de la face antérieure de la cuisse et de la jambe droite de type « courbatures » s'étant déjà manifestées 6 mois auparavant avant de disparaître spontanément quelques semaines plus tard pour finalement réapparaître de nouveau.

Devant ces signes, des investigations vont être menées, on va réaliser une ponction lombaire et une IRM.

La ponction va révéler des bandes oligoclonales (retenues dans les critères diagnostiques de Poser et Mc Donald, mais non spécifiques de la sclérose en plaques).

L'IRM présentera 3 des 4 critères de Mc Donald (cf I.2 et annexe 2), et sera donc positive. Le diagnostic de sclérose en plaques de forme rémittente est dès lors posé.

Afin de contrer la poussée en cours, Monsieur X va recevoir des bolus de corticoïdes (Solumedrol*). Un traitement de fond par REBIF® va également être débuté. Cependant, la tolérance du patient pour le REBIF® étant très mauvaise (douleur importante au point d'injection), il sera décidé de passer sur AVONEX® en mai 2003.

En novembre 2003, après 6 mois de traitement par AVONEX®, le score EDSS du patient est chiffré à 1.5, et aucune poussée n'a eu lieu depuis l'instauration de la

molécule. La tolérance biologique est correcte mais la tolérance clinique est plus problématique avec persistance d'un syndrome pseudo-grippal après les injections. Monsieur X rapporte également une douleur au point d'injection, renforcée par le faible poids du patient (50kg). La décision est cependant prise de continuer la thérapeutique.

Afin de limiter l'asthénie et le syndrome post-injection, du DAFALGAN® va être prescrit au patient. Une thérapeutique par LIORESAL®(Baclofène) va également être débutée dans le but de lutter contre les contractures spastiques de la SEP. Cependant, même à la posologie d'un demi-comprimé par jour, la molécule ne sera pas supportée par le patient et sera donc abandonnée. En revanche, le NEURONTIN* (gabapentine) prescrit à Monsieur X pour ses douleurs diffuses est bien toléré à la posologie de 800mg deux fois par jour.

En septembre 2005, pour contrer les phénomènes de contractures subies par le patient, une thérapeutique par COLTRAMYL* (Thiocolchicoside) va être débutée en posologie d'installation progressive, de 1 à 6 comprimés par jour.

Des séances de kinésithérapie vont être instaurées, à raison de deux fois par semaine. En mars 2006, devant une claudication médullaire et des phénomènes de crampes à la marche, un traitement par DANTRIUM*(Dantrolène) est décidé en instauration progressive. Le score EDSS du patient s'élève à 2.5. La décision est prise de continuer l'AVONEX®.

En février 2007, on ne note pas d'évolution dans l'état ni dans la thérapeutique du patient, cependant, l'AVONEX semble mieux toléré, et le patient confie avoir arrêté le DAFALGAN*.

Mais comme souvent dans la SEP, les choses évoluent rapidement et en mars 2007, le patient X va être hospitalisé pour une nouvelle poussée de type sensitive : il présente des paresthésies aux deux mains, à l'abdomen et aux membres inférieurs. Il va alors recevoir des bolus de SOLUMEDROL à 1g par jour pendant 3 jours, ne faisant cependant pas régresser les symptômes. Il va également signaler plus tard une sensation de lourdeur au niveau du membre supérieur droit. Une seconde poussée aura lieu dans les mois qui suivront.

Une IRM de contrôle va être réalisée et montrera **9 nouvelles lésions en T2, sans prise au gadolinium**. Face à ces résultats, le neurologue en charge du dossier de Monsieur X va proposer au patient de passer sous Natalizumab. Cette proposition sera cependant refusée par le patient et sa femme, en raison des risques liés au traitement.

En janvier 2008, le dosage semestriel des anticorps neutralisant l'interféron Bêta va s'avérer positif à 11038 TRU par ml. Ces immunoglobulines fabriquées par le patient concourent donc à expliquer les deux précédentes poussées. La proposition va de nouveau être faite au patient de passer sous Natalizumab, mais celui-ci va demander du temps afin de réfléchir à cette possibilité.

En mai 2008, l'évolution clinique va montrer une nouvelle poussée sous forme des douleurs rétro-orbitaires droites survenant lors des mouvements oculaires, sans diminution de l'acuité visuelle. Cette douleur va être traitée par du BI-PROFENID® (½ comprimé le soir), de manière efficace. Une IRM de contrôle réalisée en mars ne montrera pas de nouvelles lésions. La décision est prise en accord avec le patient d'entamer une thérapeutique sous Natalizumab.

Des examens pré-thérapeutiques sont alors prescrits au patient :

- ✓ Cliché de thorax de face
- ✓ IDR (IntraDermo Réaction)
- ✓ Bilan biologique avec
 - Sérologie VIH
 - Immunoélectrophorèse des protéines sanguines
 - Dosage des lymphocytes B
 - Dosage des lymphocytes T CD4 et CD8
 - Numération Formule Sanguine
 - Numération plaquettaire.

L'ensemble des examens réalisés ne mettront aucune contre-indication en évidence.

L'AVONEX® est continué jusque 10 jours avant la première cure par Natalizumab.

Le traitement par AVONEX® de Monsieur X a donc été suivi durant 5 ans. Au cours de cette période, le patient a subi deux poussées, et on retrouve 9 lésions T2 à l'IRM. Les différents examens cliniques montreront à chaque rendez-vous des manœuvres de Barré et de Mingazzini sans chute et l'absence de signe de Babinski. Son périmètre de marche est resté plus ou moins stable, avec une moyenne entre 600 et 700 mètres. On observe cependant un déficit moteur discret, et des dysesthésies au niveau de la main et de l'avant-bras droit, séquelles des deux dernières poussées.

Le Natalizumab est donc débuté en juin 2008. Lors de la première perfusion, le patient se plaint surtout d'une fatigabilité à la marche, d'une asthénie et de dysesthésies. L'examen clinique montre des réflexes ostéo-tendineux normaux mais plus vifs à gauche, et le score EDSS est chiffré à 2 (sensitif à 2 et pyramidal à 1). L'intradermoréaction n'a pas déclenché de réaction d'induration.

A la suite de cette première injection et face à ce tableau clinique, le traitement par Natalizumab est poursuivi.

Après la 6^{ème} injection, le patient présente des paresthésies hémifaciales inconstantes. Celui-ci relate également une nette diminution du périmètre de marche à moins de 500 mètres, ainsi que des troubles à la déglutition des liquides qu'il arrive à contrôler en fractionnant les prises. Enfin, on note que le patient se plaint de difficultés visuelles prédominant à gauche (baisse de la vision des contrastes), depuis 4 à 5 mois, associées à des difficultés de la vision nocturne.

On note que les injections sont suivies d'une asthénie importante l'après-midi, mais sans céphalées.

En décembre 2008, après un épisode ORL infectieux traité par Amoxicilline, et alors que nous en sommes à la 8^{ème} perfusion de Natalizumab, Monsieur X se plaint depuis un mois d'un flou visuel à droite de type « tâche » qui s'est nettement exacerbé depuis deux semaines, sans douleur à la mobilisation oculaire. L'examen clinique notera également un nystagmus inépuisable dans le regard à droite mais sans ophtalmoparésie ni diplopie. L'acuité visuelle est alors estimée à 7/10 des deux côtés.

On observe également une majoration des troubles de la marche ainsi qu'un signe de Lhermitte (sensation de décharge électrique parcourant le rachis et les jambes lors de la flexion de la colonne cervicale), non constant.

Face à ce tableau, le diagnostic de nouvelle poussée est avancé, le patient se verra donc injecter des bolus de SOLUMEDROL* en plus de sa perfusion habituelle de Natalizumab.

D'autre part, le dosage régulier des anticorps anti Natalizumab revient négatif au 19 décembre 2008.

En avril 2009, le scotome (lacune dans le champ visuel) central droit persiste malgré les bolus de SOLUMEDROL®. Le patient est sous Gabapentine 800mg le soir afin de lutter contre ses douleurs neuropathiques. On retrouve cependant des engourdissements épisodiques du membre supérieur droit, ainsi qu'une constipation récente. Le signe de Lhermitte est toujours positif à la flexion cervicale. Le score EDSS est fixé à 2.5.

Deux mois plus tard, le patient en est à sa 14^{ème} cure, et son acuité visuelle est évaluée à 3.5/10 à gauche et 2.25/10 à droite. L'examen clinique mène le clinicien à évaluer le score EDSS à 3.5.

Une consultation ophtalmique conclura à une Névrite Optique Rétro-Bulbaire (NORB). Ce diagnostic sera confirmé par une seconde consultation au CHR de Lille. L'acuité visuelle sera réévaluée à 0.5/10 à droite en octobre 2009. Une seconde poussée, moins douloureuse que la première, et non précédée d'un syndrome infectieux sera à déplorer à cette époque, diminuant encore l'acuité visuelle 0.25/10 à droite et 2/10 à gauche. De nouveaux bolus de SOLUMEDROL® ont été réalisés, n'améliorant que de manière transitoire les troubles.

Les IRM cérébrales réalisées n'ont pas montré de nouvelles lésions au gadolinium.

Malgré l'inefficacité apparente du Natalizumab sur les deux dernières poussées observées, le traitement est poursuivi.

Après des améliorations transitoires en fin d'année, le bilan ophtalmologique de janvier 2010 relate une nette aggravation au niveau des deux yeux, avec une acuité visuelle chiffrée à 1/25 : on conclue à une poussée de NORB à l'œil gauche et des séquelles de NORB à l'œil droit. Le patient va recevoir des échanges plasmatiques

dans le cadre de la NORB. Cependant, l'évaluation ophtalmique en février ne montrera aucune amélioration.

Suite à ces événements, le patient va subir 4 plasmaphèreses qui n'entraîneront pas d'amélioration et les neurologues vont prendre la décision d'arrêter le Natalizumab.

En février 2010, le patient va recevoir deux cures d'ENDOXAN® (en complément : dompéridone, 2x3 comprimés). On va également lui injecter des bolus de Solumédrol® pour tenter de contenir la poussée. Son état va être réévalué tous les mois. Quelques jours après a seconde cure d'ENDOXAN®, le patient a relaté une nouvelle aggravation de la baisse d'acuité visuelle de l'œil gauche, aggravation confirmée par les examens des neuro-ophtalmologistes. En mai, le patient recevra deux cures supplémentaires d'ENDOXAN®, relativement bien tolérées en dehors de l'asthénie post-cure. En revanche, pour palier à une dysgueusie apparue depuis les bolus de SOLUMEDROL®, le neurologue va décider d'arrêter les injections de corticoïdes.

Examen clinique mai 2010 :

- ✓ Manœuvre de Barré tenue
- ✓ Mingazzini : chute lente de 5 cm du membre inférieur droit
- ✓ Paresthésies du membre supérieur droit
- ✓ Réflexes ostéo-tendineux présents et vifs
- ✓ Signe de Hoffman bilatéral (signe clinique qui s'avère positif lorsque le relâchement brusque d'une flexion forcée du majeur entraîne une flexion des doigts pouce et index, c'est le signe d'une atteinte pyramidale. On peut le considérer comme l'équivalent du signe de Babinski pour le membre supérieur).

Malgré les cures d'ENDOXAN®, l'examen clinique mené le 21 mai ne montre aucune récupération de l'acuité visuelle, on a même une augmentation de la profondeur du scotome central sur l'œil gauche.

Fin mai 2010, une étude génétique va être menée. C'est dans ce cadre que la recherche d'une neuropathie optique de Leber a été réalisée et s'est révélée POSITIVE sur l'ADN leucocytaire. (mutation homoplasmique G 11778 A). On parlera de Harding Disease.

Examen clinique 10 août 2010 :

- ✓ Manœuvre de Barré tenue
- ✓ Migazzini : chute de 1 ou 2 cm à droite
- ✓ Hypoesthésie du membre supérieur droit
- ✓ Reflexes ostéo-tendineux symétriques
- ✓ Signe de Hoffman bilatéral

Suite à ce diagnostic, les cures d'ENDOXAN® sont interrompues et il est décidé d'entamer un traitement par l'acétate de Glatiramère (Copaxone®) (sous-cutanées

quotidiennes de 20mg). Une recherche génétique va également être faite sur les membres de la famille du patient.

Examen clinique 6 septembre 2010 :

- ✓ Périmètre de marche évalué à plus de 1 km
- ✓ Chute de 5 cm aux manœuvres de Barré et Mingazzini
- ✓ Réflexes ostéo-tendineux symétriques et vifs aux quatre membres

L'EDSS est estimé à 3.

De décembre 2010 à février 2011, les numérations réalisées sur le patient vont mettre en évidence des lymphopénies des CD4 et des CD8.

Les injections de l'acétate de glatiramère ayant été très mal tolérées par le patient sur le plan cutané, elles ont été arrêtées au bout d'un mois. Il a donc été nécessaire de mettre en place une nouvelle thérapeutique, et les praticiens sont revenus sur « l'échec » du Natalizumab, convenant qu'il s'agissait plutôt d'une aggravation de la pathologie de LEBER dont souffre le patient, plutôt que d'une poussée de Sclérose en Plaques. Le Natalizumab a donc été réintroduit en mai 2011.

Examen clinique 2 mai 2011 :

- ✓ Engourdissements bilatéraux des deux mains
- ✓ Manœuvre de Barré bien tenue
- ✓ Manœuvre de Mingazzini bien tenue également
- ✓ Réflexes ostéo-tendineux légèrement plus vifs du côté gauche

Le score EDSS est estimé à 2.5.

Dans le cadre de la thérapeutique par Natalizumab, des bilans sont réalisés régulièrement et la sérologie au virus JC également.

Examen clinique 19 juillet 2011 :

- ✓ Manœuvre de Mingazzini : discrète chute du membre inférieur droit
- ✓ Réflexes ostéo-tendineux faibles mais présents

Le score EDSS n'est pas évalué.

Le patient présente depuis le début des cures de Natalizumab, un eczéma qui s'accroît avec des fissures douloureuses, l'avis d'un dermatologue va donc être demandé. Monsieur X rapporte également des douleurs neuropathiques traitées par Gabapentine 800.

Examen clinique du 4 janvier 2013 :

- ✓ Pas de modification du périmètre de marche
- ✓ Fatigue accrue

- ✓ Apparition d'une douleur insomnante siégeant au niveau de l'aîne gauche avec irradiation dans le territoire crural, traitée par paracétamol mais non soulagée.
- ✓ Accentuation des signes cutanés de sécheresse, malgré les pansements et crèmes hydratantes proposés.

Il est conclu en février 2013 que les douleurs de la hanche associées à la sécheresse cutanée résultent d'une spondylarthrose en rapport avec un psoriasis. Une thérapeutique par prednisone va être introduite, menant à une amélioration importante de ces symptômes.

Examen clinique 26 avril 2013 :

- ✓ Périmètre de marche évalué à 1km
- ✓ Reprise de la sécheresse cutanée, malgré les 5mg quotidiens de prednisone.

Examen clinique 14 mai 2013 :

- Surdité neurosensorielle bilatérale

En août 2013, le neurologue en charge du patient X va émettre l'hypothèse de modifier le traitement de fond de la SEP pour basculer sur un dérivé du fumarate (le TECFIDERA®), l'intérêt étant une activité probable de ce dernier sur la psoriasis (cette molécule étant déjà utilisée pour cette indication en Allemagne). Une autre proposition est faite, celle de remplacer le Natalizumab par du Rituximab pour tenter de lutter contre les douleurs et rhumatismes du patient.

Cette dernière proposition sera rejetée du fait du manque d'indication dans le tableau rhumatologique et cutané du patient.

En mai 2015, des bolus de 40mg de cortisone vont permettre d'améliorer tous les symptômes cutanés ainsi que les blocages dorsaux à la marche apparus depuis quelques mois.

Le traitement par Natalizumab va ensuite être poursuivi jusqu'à la 69^e perfusion du patient. Cependant, en juin 2015, le tableau clinique du patient va s'empirer avec exagération des douleurs articulaires et dorsales et augmentation de l'asthénie diurne. De plus, l'IRM de contrôle va révéler un hypersignal le long du ruban de cortical dans la région du carrefour pariéto-occipital gauche. L'injection de Natalizumab est donc suspendue et une sérologie au virus JC est demandée en grande urgence. Cette sérologie reviendra positive. Le Natalizumab sera donc définitivement arrêté.

En février 2016, le compte rendu du neurologue ne fait rapport d'aucun rebond inflammatoire depuis l'arrêt du Natalizumab, comme c'est pourtant le cas dans la plupart des SEP actives ou inflammatoires. Cependant, aucun argument n'est en faveur d'une forme secondairement progressive puisque l'état du patient n'évolue strictement pas.

En mai 2016, une IRM de contrôle va être réalisée. Le patient est alors sans traitement depuis 6 mois. Cet IRM ne montre pas de nouvelles lésions prenant au gadolinium.

3.Conclusion

Le patient a donc été diagnostiqué à l'âge de 33 ans, comme c'est souvent le cas, la SEP touchant plutôt les adultes jeunes. Il a reçu différentes thérapeutiques :

-D'abord REBIF® : qui a été mal tolérée avec douleurs au point d'injection,

-puis AVONEX® : qui a été maintenu de 2002 à 2008, soit 6 ans. Cette fois malgré une tolérance plutôt difficile, le traitement a été conservé, mais le patient ayant développé des anticorps neutralisant, l'efficacité de la molécule a été altérée, nécessitant son arrêt,

-puis le Natalizumab de 2008 à 2015, (avec Copaxone® durant 9mois) date à laquelle une séropositivité au virus JC va être mise en évidence, ce qui induisait un risque de développer une Leucoencéphalopathie Multifactorielle. C'est donc une cause d'arrêt immédiat du traitement.

Aucune poussée n'a été à déplorer durant le traitement par Natalizumab, les signes présentés étant le reflet de la maladie de Leber. C'était également parmi les quatre molécules utilisées en traitement de fond, celle qui a été le mieux tolérée cliniquement par le patient.

Depuis cette date, le patient X n'a plus reçu de traitement contre sa sclérose en plaque. Sa maladie n'a pas non plus évolué, aucune nouvelle lésion ni poussée n'ont été à déplorer.

III. Le Natalizumab (TYSABRI®) : réévaluation du rapport bénéfice/risque

1. Présentation

Le Natalizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre les molécules d'adhésion, les intégrines $\alpha 4\beta 1$ fortement exprimées à la surface des leucocytes.

C'est un médicament à réserve hospitalière, non rétrocédable dont la prescription est réservée aux spécialistes en neurologie. Il appartient à la liste I. Il s'agit d'une solution pour perfusion dosée à 300mg de Natalizumab se conservant avant ouverture entre 4 et 8 degrés. Son prix (2013) est fixé à 1800,00 € pour une injection de 300mg.

2. Indication

D'après le RCP, le Natalizumab 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 (pour les exceptions et les informations sur les périodes de relais de traitement, cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

ou

-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 » (26).

Le traitement par Natalizumab doit être instauré et surveillé en continu par des médecins spécialistes, ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections neurologiques, dans des centres bénéficiant d'un accès rapide à l'IRM. Le matériel nécessaire à la prise en charge d'éventuelles réactions d'hypersensibilité ainsi qu'un accès à l'IRM devront être disponibles. Certains patients peuvent avoir reçu des médicaments immunosuppresseurs (par exemple, mitoxantrone, cyclophosphamide, azathioprine) qui peuvent provoquer une immunosuppression prolongée, même après l'arrêt du traitement. Par conséquent, le médecin devra vérifier l'absence d'immunosuppression avant l'instauration du traitement par Natalizumab. Ce qui explique qu'il ne soit pas rétrocédable.

Par ailleurs, on peut également lire dans le RCP : « les patients traités par Natalizumab doivent recevoir une carte patient spéciale et **être informés des risques associés à ce médicament**. Après 2 ans de traitement, les risques associés au Natalizumab devront être rappelés aux patients, **particulièrement le**

risque accru de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Les patients et leur entourage devront être informés des signes et symptômes précoces évocateurs de LEMP. ». (26)

3. Posologie

TYSABRI® 300 mg (le Natalizumab) est administré en perfusion intraveineuse une fois toutes les 4 semaines. Il ne doit pas être injecté en bolus.

La poursuite du traitement devra être reconsidérée soigneusement chez les patients ne présentant aucun signe de bénéfice thérapeutique au-delà de 6 mois.

Les données disponibles sur la sécurité et l'efficacité du Natalizumab à 2 ans sont issues d'études contrôlées menées en double insu. La prolongation du traitement après 2 ans ne devra être envisagée qu'après une réévaluation du rapport bénéfice-risque.

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.

4. Mode d'action et rappels physiopathologiques de la sclérose en plaques

Pour décrire le mode d'action du Natalizumab, il faut rappeler les mécanismes de physiopathologie de la sclérose en plaques.

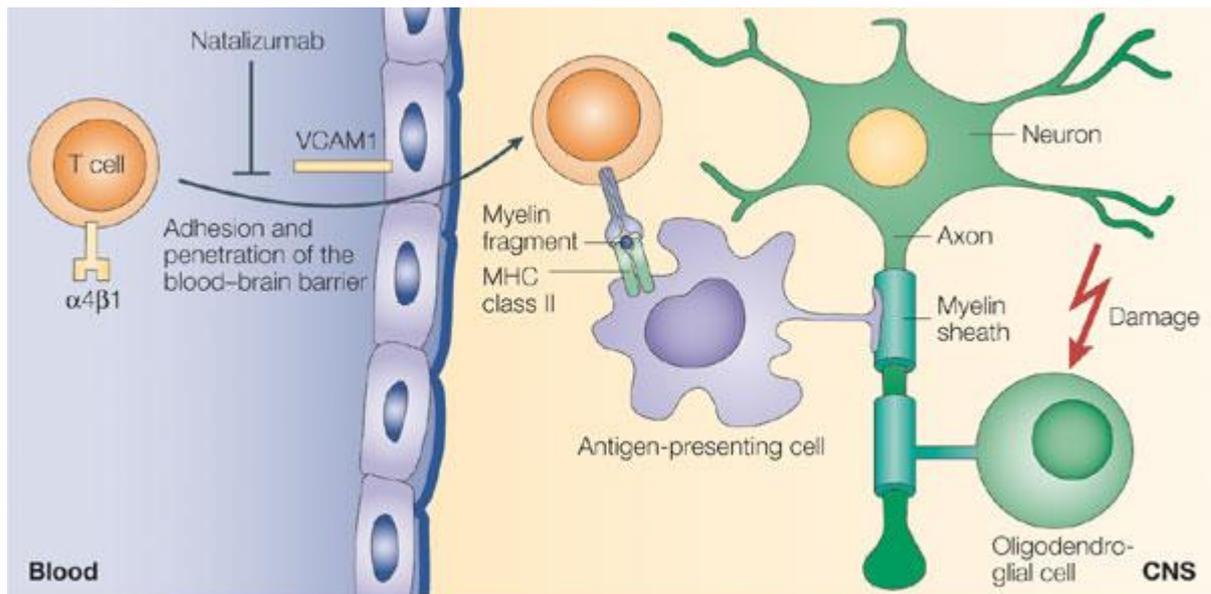
Dans cette pathologie, la myéline est reconnue comme « intrus » par le système immunitaire qui la considère donc comme un antigène. Les cellules dites « présentatrices d'antigène » vont donc présenter la myéline aux cellules exécutrices du système immunitaire : les lymphocytes T dits « naïfs », car n'ayant pas encore rencontré d'antigènes. Ces lymphocytes vont proliférer et se différencier pour conduire à la production de cytokines pro-inflammatoires.

Pour que ceci puisse se produire, il faut que les lymphocytes aient pu passer la barrière hémato-encéphalique.

Le Natalizumab est un inhibiteur sélectif des molécules d'adhésion. Il se fixe sur les sous-unités alpha-4 des intégrines humaines, qu'on retrouve à la surface de tous les leucocytes (neutrophiles exceptés). Plus spécifiquement, le natalizumab se fixe à l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ (VLA-4), bloquant ainsi la liaison de cette molécule à ses récepteurs : la molécule VCAM-1 et les ligands ostéopontine, le CS-1 (variant d'épissage de la fibronectine) et la molécule MadCAM-1. L'inhibition de ces interactions moléculaires empêche la migration des lymphocytes à travers l'endothélium vers les tissus inflammatoires.

Un autre mode d'action du Natalizumab pourrait être de supprimer les réactions inflammatoires en cours dans les tissus pathologiques, donc il agirait en supprimant

l'activité inflammatoire au site de la maladie, et en inhibant le recrutement ultérieur de cellules immunitaires dans les tissus inflammatoires : il limite l'action des lymphocytes B responsables de la production d'auto-anticorps.



Nature Reviews | Drug Discovery

Figure 14 : schéma reprenant l'inhibition du natalizumab sur le recrutement des lymphocytes (27)

Le Natalizumab empêche l'adhésion des Lymphocytes T au ligand VCAM1, ce qui empêche la migration des lymphocytes à travers la barrière hémato-encéphalique. Ces derniers ne peuvent donc plus interagir avec les cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques, macrophages, monocytes ou lymphocytes B activés) via le CMH de classe II, qui présentent de fragments de myéline reconnus comme « intrus », induisant une destruction de la gaine de l'axone.

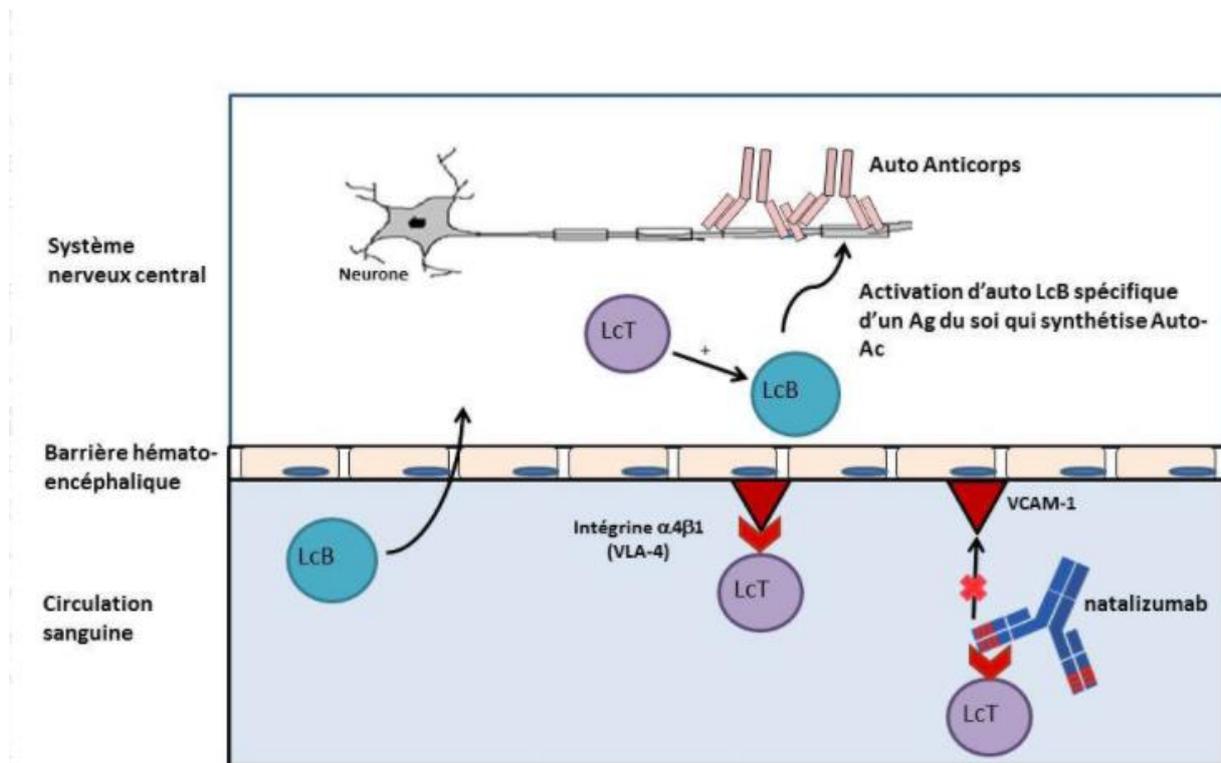


Figure 15 : Schéma montrant le mécanisme d'action du Natalizumab (28)

En empêchant la migration des lymphocytes T à travers la barrière hémato-encéphalique, le Natalizumab empêche également l'activation des lymphocytes B au niveau du Système nerveux central, et donc la production d'auto-anticorps dirigés contre la myéline.

5. Effets indésirables notables

Parmi les effets indésirables les plus fréquents liés au Natalizumab, on retrouve des céphalées, sensations vertigineuses, urticaires, nausées, vomissements, arthralgies, frissons, fièvre, infections urinaires et nasopharyngées.

On retrouve également des réactions d'immunogénicité : des anticorps anti-Natalizumab sont retrouvés chez certains patients. Les études menées ont montré que 10% des patients traités par Natalizumab présentaient une immunogénicité au traitement. Si, après environ 6 mois de traitement, la présence d'anticorps persistants est suspectée, du fait d'une diminution de l'efficacité, ou de la survenue d'événements liés à la perfusion, une recherche des anticorps sera effectuée et le résultat positif devra être confirmé par un second test effectué 6 semaines plus tard. Étant donné que la présence de ces anticorps peut être associée à une diminution de l'efficacité du traitement et à une augmentation des réactions d'hypersensibilité ou des réactions liées à la perfusion, il conviendra d'interrompre le traitement chez les patients porteurs d'anticorps persistants.

Enfin, le traitement peut entraîner la réactivation du virus JC, et des leucoencéphalopathies multifocales progressives.

6. Populations particulières

En raison de l'absence d'études dans ces populations, l'utilisation du Natalizumab est déconseillée avant 18 ans et après 65 ans. Il ne doit également pas être utilisé chez les patients présentant une LEMP, un cancer évolutif (sauf carcinome cutané basocellulaire) ou chez les patients immunodéprimés. Il ne doit pas être associé à d'autres traitements de fond de la SEP.

Le traitement de la femme enceinte est à évaluer au cas par cas, en fonction du rapport bénéfices/risques propre à chaque patiente. Le Natalizumab passant dans le lait maternel, l'allaitement doit être arrêté pendant le traitement.

7. Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive : mécanismes, techniques de détections, et enjeux pour le patient

Le principal problème associé au Natalizumab, est le risque que le patient développe une LeucoEncéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP). Ce risque est évalué par la mesure régulière du taux plasmatiques d'anticorps anti-Virus John Cunningham (JC) retrouvés chez le patient. Tant que la détection de ces anticorps est négative, et en l'absence d'autres signes nécessitant l'arrêt, le traitement peut être maintenu. En revanche, si les tests montrent une séropositivité du patient pour le virus JC, alors le traitement est immédiatement suspendu.

a) Immunologie dans la LEMP

La LEMP est une pathologie démyélinisante causée par la réactivation du virus JC, touchant surtout les patients immunodéprimés, atteints du virus du SIDA, de maladies hématologiques, ou auto-immunes, ou encore de patients greffés, étant sous immunosuppresseurs. Les facteurs de risque de la LEMP sont :

- Séropositivité au virus JC
- Antécédent d'exposition à des immunosuppresseurs
- Durée de traitement par Natalizumab de plus de deux ans.

L'immunomodulation ou les thérapies immunosuppressives utilisant des anticorps monoclonaux spécifiques (comme le natalizumab, l'efalizumab (Raptiva®, utilisé dans le traitement du psoriasis) ou encore le rituximab, Mabthera®, utilisé dans le lymphome non hodgkinien), augmentent le risque de LEMP chez les patients recevant ces traitements.

Cependant, la relation entre la réactivation du virus JC et le traitement par Natalizumab n'est pas complètement comprise.

b) Physiopathologie de la LEMP

L'importante prévalence d'infections asymptomatiques au JC virus dans la population générale indique que le virus peut coexister avec « l'hôte humain », grâce à des mécanismes de contrôle du système immunitaire. Pour des raisons inconnues, le Virus JC typique, résident dans le rein, peut évoluer vers une forme neurologique, qui, dans certains cas d'immunodéficience (acquise ou héréditaire), cause des infections opportunistes et la cytolyse des cellules gliales ou neuronales résultant d'une part, de la démyélinisation multifocale dans le système nerveux central, ou d'atrophie cérébelleuse, d'autre part.

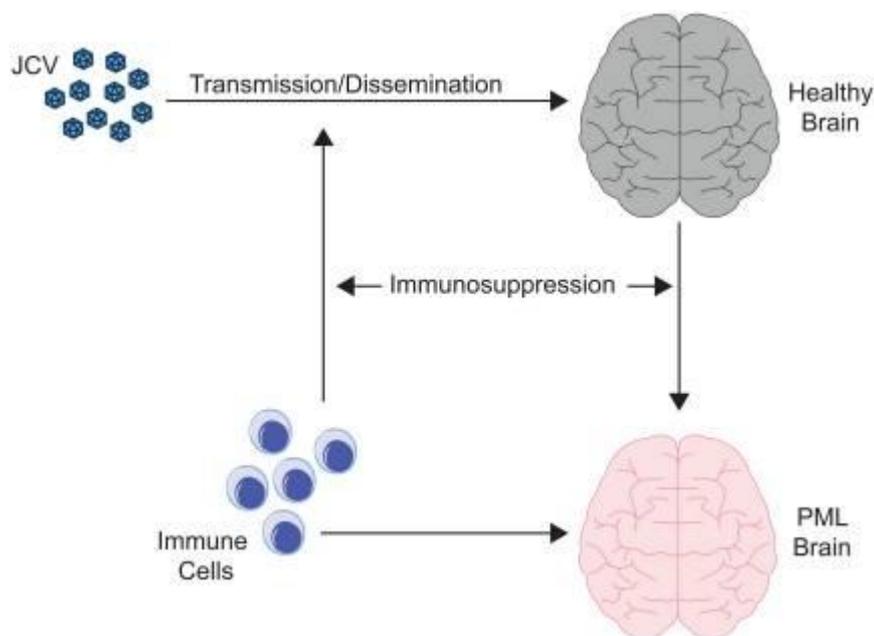


Figure 16 : Schéma de la physiopathologie de la LEMP (29)

Le cerveau atteint présente des lésions dues à la démyélinisation des cellules nerveuses, causant une diminution de la coordination et une faiblesse. Les signes cliniques incluent une démence, des troubles visuels, une ataxie (troubles de la coordination des mouvements).

A ce jour, aucune thérapeutique spécifique n'est disponible pour traiter la LEMP, et la seule façon d'éliminer le virus JC du SNC est de restituer une fonction immunitaire complète.

Le protocole adopté consiste à arrêter le Natalizumab, à faire 5 séances d'échange plasmatique, et de la kinésithérapie.

En 2015, une publication du Vidal a fait état d'un cas de LEMP chez un patient n'ayant pas reçu de Natalizumab : « Un premier cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est survenu chez un patient atteint de sclérose en plaques (SEP), traité par fingolimod (GILENYA®), mais n'ayant pas été préalablement traité par natalizumab (TYSABRI®) ou par un autre traitement immunosuppresseur ». Ceci pourrait remettre en question l'intérêt du fingolimod par rapport au Natalizumab. (30)

IV. Place du Tysabri® dans la thérapeutique du patient atteint de SEP

1. Indication

Le Natalizumab est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques rémittentes-récurrentes pour :

- Les patients adultes de 18 ans et plus, présentant ce type de SEP malgré un traitement par interféron bêta, ou acétate de glatiramère (COPAXONE*), bien conduit et pendant une durée de au moins un an. 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 hyperintenses en T2 à l'IRM ou au moins une lésion rehaussée par le gadolinium. Un « non répondeur » peut également être défini comme un patient dont le taux de poussées n'a pas changé ou a augmenté par rapport à l'année précédente ou qui continue à présenter des poussées sévères.
- Les patients de 18 ans et plus présentant ce type de SEP, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année, associées à une ou plusieurs lésions rehaussées par le gadolinium à l'IRM cérébrale, ou une augmentation significative de la charge en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

Le Natalizumab n'est donc pas le traitement de première intention.

2. Etudes :

Evaluation de l'efficacité du Nataizumab en monothérapie (30)

L'efficacité du Tysabri® en monothérapie a été évaluée dans une étude (étude AFFIRM) réalisée sur 120 semaines, randomisée, en double insu, contrôle versus placebo. Cette étude a été réalisée chez des patients ayant présenté au moins une poussée clinique au cours de l'année précédant l'inclusion dans l'étude, et dont le score EDSS était compris entre 0 et 5. L'âge médian était de 37 ans et la durée médiane de la maladie était de 5 ans. Les patients ont été randomisés pour recevoir jusque 30 perfusions de Natalizumab ou de placebo toutes les 4 semaines. 627 injections de Natalizumab ont été réalisées, et 315 injections de placebo. Des examens neurologiques ont été réalisés toutes les 12 semaines ou en cas de suspicion de poussées. Les IRM au gadolinium ont été réalisées tous les ans.

Résultats :

	Patients ayant reçu le placebo	Patients ayant reçu le TYSABRI*
Taux annualisé des poussées à 1 an :	0.805	0.261
Pourcentage de patients avec progression à 24 semaines :	23%	11%
Nombre moyen de lésions hyperintenses en T2 :	+8.8%	-9.4%

Conclusion : on note donc une nette diminution du taux de progression chez les patients traités par Natalizumab, ainsi qu'un taux de poussées et un nombre de lésions inférieurs chez ces patients, en comparaison avec ceux ayant reçu le placebo.

Détermination de la prévalence de réactivation du virus JC après une longue exposition au Natalizumab (31) :

Ce travail a cherché à déterminer la prévalence de réactivation au JC virus dans le LCR, le sang et les urines des patients atteints de SEP après une longue exposition au natalizumab. Les auteurs cherchent également à caractériser les types de cellules transportant le virus dans le sang périphérique et déterminer le rôle des réponses cellulaires au virus JC.

Méthode : tous les patients entrant dans l'étude devaient être séropositifs au virus JC (séropositivité déterminée par un ELISA).

Des échantillons ont été collectés chez 43 patients, parmi lesquels 32 étaient traités par Natalizumab en monothérapie, 6 par l'interféron bêta depuis plus de 36 mois (durée médiane : 52 mois), et 5 ne recevaient aucun traitement.

Les sujets sous natalizumab ont ensuite été divisés en trois groupes suivant la durée d'exposition :

- 18 à 20 mois : 14 personnes
- 22-25 mois : 7 personnes
- Plus de 35 mois : 11 personnes.

Du LCR a été prélevé, ainsi que du sang et des urines chez tous les patients. (il n'a pas été possible de prélever le LCR chez 5 patients traités par natalizumab et 4 par interféron bêta).

Le LCR a été envoyé pour analyse par PCR, le sang a été gardé température durant 24h puis les cellules mononucléaires du sang périphérique ont été séparées du plasma par centrifugation.

Les urines, comme le plasma, ont été congelés à -20 degrés Celsius, pour procéder à des tests ultérieurs.

Résultats :

- ✓ De l'ADN du virus JC a été retrouvé chez 2 des 27 patients traités par natalizumab prélevés, soit 7.4%. il n'en a été retrouvé chez aucun des patients appartenant aux autres groupes (donc traités par Interféron ou non traités). Les deux patients chez qui on a retrouvé l'ADN du virus JC dans le LCR avaient été traités pendant 18 et 38 mois par le Natalizumab. Aucun des deux ne présentait de symptômes ni d'éléments radiographiques montrant une LEMP. Pour le patient traité depuis 38 mois, des tests ont été de nouveau réalisés 3 et 7 mois après l'arrêt du natalizumab. Il n'a pas été détecté d'ADN viral à la PCR et l'IRM cérébrale n'a pas non plus montré de signes en faveur d'une LEMP. Le Natalizumab a été recommencé après 8 mois d'arrêt et de nouvelles ponctions lombaires ont été réalisées afin de refaire des tests de détection, 13 et 18 mois après la première ponction. Elles se sont toutes deux avérées négatives. Le patient traité 18 mois par Natalizumab a décidé de

changer de thérapeutique, aucun autre test n'a donc été réalisé dans le cadre de cette étude sur ce patient.

- ✓ Le virus JC a été détecté dans les cellules mononucléées du sang périphérique mais pas dans le plasma, chez 12 des 43 patients, soit 27.9%. Parmi ces 12 patients, 9 étaient traités par tysabri. Le virus JC a également été détecté dans les urines de 11 patients, soit chez 25.6% d'entre eux. Et seulement 6 étaient traités par Natalizumab. Il n'y a donc pas de différence significative de prévalence du virus JC entre les urines et le sang, et surtout entre les patients traités par natalizumab et les autres.
- ✓ La présence de cellules Lymphocytes T CD4+ dans le sang périphérique a été mesurée sur tous les patients de l'étude traités par Natalizumab et en répétant plusieurs fois l'analyse, on a mis en évidence une association entre la réponse des lymphocytes T CD4 activés et la détection de l'ADN du virus JC dans les CD34+ et les lymphocytes B. En revanche, aucune association n'a été montrée entre la réponse des cellules T au virus JC et la présence d'ADN du virus JC dans les urines ou dans le LCR.

Limites de l'étude :

- La taille de la cohorte est faible
- La LEMP est normalement une complication rare du traitement par Natalizumab et la détection du virus JC dans le LCR des patients implique une interruption du traitement, ce qui augmente le risque potentiel de développer une LEMP.

Etude longitudinale sur le rapport séropositivité virus JC et LEMP (32)

Tous les patients atteints de SEP RR vivant dans le centre d'Amsterdam (Pays Bas) ont été prélevés avant le début de l'instauration du TYSABRI* puis tous les trois mois. On a stocké les sérums à -80°C.

Des mesures d'anticorps dirigés contre le virus JC ont été réalisées par deux tests ELISA. Après le premier test, le sérum était classé comme :

- Négatif (<0.2)
- Intermédiaire (0.2-0.4)
- Ou positif (>0.4)

Le second test est un test de confirmation, qui utilise des échantillons pré-incubés avec des fragments de virus JC (antigène). Il n'est réalisé que sur le sérum et montre une réponse intermédiaire. Dans le cas où le pourcentage d'inhibition est inférieur ou égal à 45%, le sérum est considéré comme définitivement négatif. Si le pourcentage est supérieur à 45%, il est définitivement positif.

Résultats : dans ce groupe de 193 patients atteints de SEP RR et ayant été traités par Natalizumab, 4 patients ont développé une LEMP. Aucun d'entre eux n'avait suivi de traitement immunosuppresseur antérieur. Chez ces 4 patients, les taux d'anticorps anti-virus JC étaient déjà élevés au départ de l'étude. Des mesures avaient été réalisées chez trois de ces patients, montrant un taux élevé d'anticorps anti-JCV avant le début du traitement par Tysabri*.

Etude sur l'association entre la L-sélectine et les anticorps anti virus JC chez les patients atteints de SEP récurrente Rémittente traités par le TYSABRI®. (33)

L'étude inclut 99 sujets, 44 patients atteints de SEP RR traités par le Natalizumab, 30 traités par l'Interféron béta et 25 sujets « contrôles » en parfaite santé.

On a mesuré les taux de L-sélectine dans les sérums des différents sujets (utilisation de la technique ELISA). On a également réalisé des détections d'anticorps anti virus JC dans les sérums (ELISA seconde génération).

Résultats :

- Une importante corrélation entre les taux plasmatiques de L-sélectine et les index d'anticorps anti virus JC a été mise en évidence pour les patients traités par le TYSABRI*. Ce lien est d'autant plus important chez les patients positifs au virus JC traités par le Natalizumab durant plus de 18 mois. En revanche, cette corrélation n'apparaît pas chez les sujets traités par Interféron béta.
- Ces résultats soutiennent l'hypothèse que la concentration sanguine en L-sélectine pourrait être connectée aux niveaux plasmatiques d'anticorps anti virus JC, faisant de la L-selectine un éventuel marqueur prédictif du risque de développer une LEMP.

Etude de cohorte Virus JC/ Natalizumab (34)

Cette étude consiste à évaluer l'évolution de 110 patients qui ont arrêté leur traitement après 12 injections de TYSABRI®. Parmi ces 110 patients, 90 ont commencé un autre traitement à la suite du Natalizumab, 10 ont poursuivi par du Fingolimod et 10 ont arrêté toute thérapeutique. Les IRM et évaluations cliniques de ces patients ont été suivies sur une période de 22 mois.

Résultats :

- 25% des patients n'ont pas présenté de poussée dans l'année qui a suivi l'arrêt du Natalizumab.
- Le risque de réactivation est le plus important entre le second et le huitième mois qui suivent l'arrêt du Natalizumab. Durant cette période dite « à haut risque », la majorité des patients ont montré un retour à l'activité de la maladie avant le Natalizumab mais 10% des patients ont présenté un « effet rebond ». Un niveau d'activité élevé de la SEP avant la mise en place du Natalizumab est corrélé à une augmentation du risque de réactivation.

Conclusion : cette étude suggère que la réactivation de la SEP est plus importante durant la période à « haut risque », donc entre le second et le huitième mois qui suivent l'arrêt du Natalizumab. Durant cette période, aucun traitement alternatif ne semble montrer une protection adéquate contre la réactivation de la maladie.

V. Conclusion

Au travers des diverses études publiées ces dernières années, il apparaît que le Natalizumab garde un rapport bénéfice/ risque en faveur du bénéfice apporté au patient.

En effet, en dépit de ses effets indésirables, et notamment du risque majeur de séropositivité au virus JC, et donc de développement de Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive, le nombre et l'intensité des poussées reste inférieur pour les patients traités par Natalizumab.

La sclérose en plaques est une pathologie très difficile à vivre pour les patients, le parcours de soins est compliqué et les traitements sont parfois aussi mal tolérés que les effets propres de la sclérose en plaques. Chacune des molécules utilisées présente de nombreux effets indésirables, avec un risque d'autoanticorps parfois, des douleurs au point d'injection, des syndromes pseudo-grippaux ... et celles-ci n'empêchent pas toujours les poussées.

Il est de la responsabilité du clinicien de choisir le bon traitement, de l'adapter au patient et de savoir le modifier si nécessaire.

Concernant le Natalizumab, il est important qu'il y ait un suivi afin de s'assurer de l'absence d'anticorps dirigés contre le virus JC tout le long du traitement, et de suivre les recommandations de prescription (puisque ce n'est pas une molécule de première intention) et de surveillance détaillées plus haut.

Le Natalizumab n'est pas un traitement « miracle », mais c'est une molécule qui, dans l'état actuel des connaissances, apporte plus de bénéfices au patient qu'elle ne présente de risques.

VI. Travaux cités

1. **Source Inserm, dossier d'informations "La sclérose en plaques" rédigé par Bernard Zalc, directeur de recherches à l'Inserm.**
2. **magazine Porphyre, numéro 522, mai 2016.**
3. **Source ARSEP 2018, <https://www.arsep.org/fr/168-definitionetchiffres.html>**
4. **Le Monde, "Vaccin contre l'hépatite B et sclérose en plaques : non, la justice européenne n'a pas reconnu le lien", 12/07/17. https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2017/07/12/vaccin-contre-l-hepatite-b-et-sclerose-en-plaques-non-la-justice-europeenne-n-a-pas-reconnu-le-lien_5159670_4355770.html**
5. **compte-rendu de la commission nationale de pharmacovigilance du 27 septembre 2011.**
6. **Zipp F, Weil JG, Einhäupl KM. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. Nat Med. 1999 Sep;5(9):964-5.**
7. **Sadovnick AD, Scheifele DW. School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. Lancet. 2000 Feb 12;355(9203):549-50.**
8. **Ascherio A, Zhang SM, Hernán MA, Olek MJ, Coplan PM, Brodovicz K, Walker AM. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. N Engl J Med. 2001 Feb 1;344(5):327-32.**
9. **Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdès V, Vukusic S; Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. N Engl J Med. 2001 Feb 1;344(5):319-26.**
10. **Touze E., Fourrier A., Rue-Fenouche C., Ronde-Oustau V., Jeantaud I., Begaud B., al. Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating event: a case-control study. Neuroepidemiology, 2002 et 180-186.**
11. **De Stefano F, Vaccine Safety Datalink Team. Vaccinations and Hepatitis B vaccine central nervous system demyelinating disease in adults. Arch Neurol 2003 et 60:504-9.**
12. **Hernan M.A., Jick S.S., Olek M.J., Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. Neurology, 2004; 63(5): p. 838-842.**
13. **Mikaeloff Y., Caridade G., Assi S., Tardieu M., Suissa S. Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination. Brain, 2007;130(Pt 4) : p. 1105-1110.**

14. Mikaeloff Y., Caridade G., Rossier M., Suissa S., Tardieu M. Hepatitis B vaccination and the risk of childhood-onset multiple sclerosis. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2007; 161 p. 1176-1182.
15. Mikaeloff Y., Caridade G., Suissa S., Tardieu M. Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. *Neurology*, 2009; 72: p. 873-880.
16. Ramagopalan S.V., Valdar W., Dyment D.A., DeLuca G.C., Yee I.M., Giovannoni G., et al. Association of infectious mononucleosis with multiple sclerosis. A population-based study. *Neuroepidemiology*, 2009; 32 p. 257-262.
17. Langer-Gould A., Qian L., Tartof S.Y., Brara S.M., Jacobsen S.J., Beaber B.E., et al. Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. *JAMA Neurology*, 2014; 71: p. 1506-1513.
18. McDonald WI, Compston DAS, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for MS: Guidelines from the international panel on the diagnosis of MS. *Ann. Neurol.* 2001 et 121-127, 50.: critères de Mac Donald.
19. Mantero V, Abate L, Balgera R, La Mantia L, Salmaggi A, *Clinical Application of 2017 McDonald Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis*, *J Clin Neurol.* 2018 Jul;14(3):387-392. doi: 10.3988/jcn.2018.14.3.387
20. <https://www.info-radiologie.ch/sclerose-en-plaque.php>.
21. www.mipsep.org/mv/sep_irm.php.
22. Présentation "Motricité", slidePlayer, publié par Yolande De <https://slideplayer.fr/slide/3201837/>
23. Vidal recos, mise à jour d'avril 2018.
24. pdf Fanny Jarnet, le 13/04/2004, univ-Paris Diderot http://hosting.eila.univ-paris-Diderot.fr/~juilliar/termino/Presentation_FannyJarnet.pdf
25. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2018 Jan 11;378(2):169-180
26. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-3657_tysabri.pdf. RCP du Tysabri.
27. Ley K, Rivera-Nieves J, Sandborn WJ, Shattil S. Integrin-based therapeutics: biological basis, clinical use and new drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2016 Mar;15(3):173-83.
28. Cours sclérose en plaques 4ème année, laboratoire d'immunologie Lille 2.
29. White MK(1), Gordon J, Berger JR, Khalili K. Animal Models for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *J Cell Physiol.* 2015 Dec;230(12):2869-74.

30. RCP Tysabri, pharmacodynamie. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-3657_tysabri.pdf.
31. Chalkias S1, Dang X, Bord E, Stein MC, Kinkel RP, Sloane JA, Donnelly M, Ionete C, Houtchens MK, Buckle GJ, Batson S, Koralnik IJ. : s.n., *Ann Neurol*. JC virus reactivation during prolonged natalizumab monotherapy for multiple sclerosis, . 2014 Jun;75:925-34. doi: 10.1002/ana.24148. Epub 2014 Jun 10.
32. Vennegoor A, van Rossum JA, Polman CH, Wattjes MP, Killestein J. Longitudinal JCV serology in multiple sclerosis patients preceding natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Mult Scler*. 2015 Oct;21(12):1600-3.
33. Basnyat P; al. Association between soluble L-selectin and anti-JCV antibodies in natalizumab-treated relapsing-remitting MS patients. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 4, 334-338, July 1, 2015. ISSN: 2211-0348.
34. Long-term management of natalizumab discontinuation in a large monocentric cohort of multiple sclerosis patients. Sangalli F, Moiola L, Ferrè L, Radaelli M, Barcella V, Rodegher M, Colombo B, Martinelli Boneschi F, Martinelli V, Comi G. : s.n., *Mult Scler Relat Disord*. 2014 Jul;3:520-6. doi: 10.1016/j.msard.2014.04.003. Epub 2014 Apr 13.

VII. ANNEXES

ANNEXE 1



**Direction de l'Evaluation
des Médicaments et des Produits Biologiques
Département de Pharmacovigilance**

Saint-Denis, le 22 novembre 2011

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE
Compte rendu de la réunion du mardi 27 Septembre 2011

Etaient présents :

Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :

M. CARON (président)
M. VIAL (vice-président)
Mme ANGLADE (représentant de la Direction Générale de la Santé)
Mme FALIP (représentante de la Direction Générale de l'Afssaps)
Mme BAUMELOU
M. BERNARD
M. CARLIER
M. CHENIQUE
Mme DE LARRE DE LA DORIE-LEROY
M. DERAY
Mme DUGAST (présente l'après-midi)
M. ESCHALIER
M. GALEZOWSKI
Mme GUY
M. HAZEBROUCQ
M. JACQUES
M. JAVAUDIN
Mme JEAN-PASTOR
Mme JONVILLE-BERA
Mme LAINE-CESSAC
Mme LAROCHE
Mme LEMER
M. LIEVRE
M. MEILLIER (suppléant de Mme PAULMIER-BIGOT)
M. MERLE
Mme MIREMONT-SALAME (suppléante de M. MONTASTRUC)
M. PELLETIER
Mme PERAULT-POCHAT
M. SAILLER
M. SAVIUC
Mme SGRO
M. TESTE

CRPV :

Mme TEBACHER-ALT
Mme BONDON-GUITTON
Mme DURRIEU
M. GILLET
Mme LACROIX
M. RICHE

Suppléants présents :

M. CHOISY
Mme HILL
M. WESTPHAL

ASSOCIATION DE PATIENTS REVAHB :

Mme AMEAUME
M. le Dr LE HOUZEC
Mme GIANNETI

EXPERT - INVS :

M. le Dr LEVY-BRUHL

EXPERT - CTV :

M. le Pr FLORET

DOSSIERS TRAITES PAR LABORATOIRES

GSK : Enquête officielle de pharmacovigilance relative aux vaccins de l'hépatite B.

SANOFI PASTEUR : Enquête officielle de pharmacovigilance relative aux vaccins de l'hépatite B.

SANOFI PASTEUR MSD : Enquête officielle de pharmacovigilance relative aux vaccins de l'hépatite B.

ABBOTT France : Suivi des vaccins antigrippaux et données du suivi chez la femme enceinte

BAXTER SAS : Suivi des vaccins antigrippaux et données du suivi chez la femme enceinte

GSK: Suivi des vaccins antigrippaux et données du suivi chez la femme enceinte

NOVARTIS VACCINES & DIAGNOSTIC: Suivi des vaccins antigrippaux et données du suivi chez la femme enceinte

SANOFI PASTEUR : Suivi des vaccins antigrippaux et données du suivi chez la femme enceinte

SANOFI PASTEUR MSD : Suivi des vaccins antigrippaux et données du suivi chez la femme enceinte

SERVIER : suivi national de Protelos® (ranelate de strontium)

GSK : suivi national d'Arixtra® (fondaparinux)

BAYER SANTE : Enquête officielle relative aux tendinopathies sous fluoroquinolones utilisées en monodose

SANOFI AVENTIS: Enquête officielle relative aux tendinopathies sous fluoroquinolones utilisées en monodose

GESTION DES CONFLITS D'INTERETS

Une situation de conflit d'intérêt majeur concernant Protélos®, a été déclarée et évaluée préalablement à la séance de la commission nationale de pharmacovigilance :

-M. Eschalié, responsable du centre régional de pharmacovigilance de Clermont-Ferrand ayant déclaré une invitation par les laboratoires Servier en qualité d'intervenant à un séminaire portant sur la pharmacologie de la douleur d'origine rhumatismale, a quitté la séance lors du traitement du dossier concernant Protélos®.

TABLE DES MATIERES

I - INTRODUCTION ET ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA CNPV DU 05/07/2011 6

II – ENQUETE OFFICIELLE DE PHARMACOVIGILANCE RELATIVE AUX VACCINS CONTRE L’HEPATITE B 7

III - BILAN DU SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DES VACCINS ANTIGRIPPAUX UTILISES DANS LE CADRE DE LA PANDEMIE GRIPPALE A/H1N1 10

BILAN DES DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE DES VACCINS ANTIGRIPPAUX SAISONNIERS 2010-2011 15

IV - POINT SUR LE SUIVI NATIONAL DE PROTELOS® 17

V - SUIVI NATIONAL DE ARIXTRA® (FONDAPARINUX) – DONNEES ACTUALISEES 21

VI – ENQUETE OFFICIELLE DE PHARMACOVIGILANCE CONCERNANT LES TENDINOPATHIES SOUS FLUOROQUINOLONES MONODOSES (PÉFLACINE® MONODOSE, MONOFLOCET®, OFLOXACINE MYLAN MONODOSE, UNIFLOX®)..... 24

I - INTRODUCTION ET ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA CNPV DU 05/07/2011

Le compte rendu de la CNPV du 5 juillet 2011 a été adopté avec les modifications suivantes :

- Page 11, Tableau : **Insérer une ligne « Nombre de cas de réactions de type allergique »**, dans la colonne mars 2008 jusqu'au 15/07/2009 : **insérer 17**, et dans la colonne 01/10/2009 jusqu'au 00/03/11 : **insérer 31**.
- Page 16, ligne 17 : **Remplacer** « après un mois de traitement, majoritairement par les utilisateurs d'Alli® » par « après un mois de traitement, majoritairement par les **patients** utilisateurs d'Alli® ».

II – ENQUETE OFFICIELLE DE PHARMACOVIGILANCE RELATIVE AUX VACCINS CONTRE L'HEPATITE B

La Commission Nationale a pris connaissance :

- du bilan des données de pharmacovigilance recueillies par le réseau des CRPV et les laboratoires Sanofi Pasteur et Sanofi Pasteur MSD et GSK depuis la mise sur le marché des vaccins contre le virus de l'hépatite B jusqu'au 31 décembre 2010 dans le cadre de l'enquête officielle initiée par l'Afssaps en juin 1994 et confiée aux CRPVs de Strasbourg, Nancy et Brest.
- des données épidémiologiques de l'hépatite B en France et de sa couverture vaccinale durant la période considérée (Institut de Veille Sanitaire/InVS).
- des commentaires du président du comité technique des vaccinations et des représentants de l'association REVAHB de victimes de la vaccination contre l'hépatite B.

1. Estimation du nombre de personnes vaccinées

Depuis la mise sur le marché des vaccins hépatite B, le nombre de personnes vaccinées en France est de l'ordre de 37 millions sur la base de 3 injections vaccinales (plus de 112 millions de doses vendues tous vaccins confondus), dont environ 14 millions d'enfants âgés de 15 ans ou moins (4,9 millions de nourrissons). L'évolution des chiffres de ventes des vaccins contre l'hépatite B s'est stabilisée autour de 3 millions de doses vendues/an en moyenne entre 2008 et 2010.

2. Atteintes démyélinisantes centrales et périphériques (CRPV de Strasbourg)

Le nombre de cas de SEP survenus et notifiés durant les cinq dernières années est en nette diminution, avec un taux de notification allant de 0 à 0,3 pour 100 000 doses vaccinales distribuées. Sur la base des notifications recueillies, 11 cas de SEP sont survenus entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2010 dans les suites d'une vaccination contre le VHB. En 2010, aucun cas d'atteinte démyélinisante centrale ou périphérique n'a été rapporté dans les suites d'une vaccination contre l'hépatite B.

Les notifications correspondent très majoritairement à des vaccinations ou des effets indésirables datant de plusieurs années et donc notifiés tardivement. Ainsi, les délais de survenue de ces atteintes démyélinisantes après la vaccination s'allongent et sont supérieurs à 1 an dans plus de la moitié des cas et supérieurs à 5 ans dans 20 % des cas. Concernant la période du 1^{er} janvier 2007 au 31 décembre 2010, le nombre de nouvelles notifications d'affections démyélinisantes du système nerveux central ou périphérique est de 255. Dans 17 notifications, il s'agissait d'enfants âgés de 15 ans ou moins, avec une première poussée de sclérose en plaque [SEP] dans 14 cas.

Entre la mise sur le marché des vaccins contre l'hépatite B (juin 1981) et le 31 décembre 2010, 1 650 cas d'affections démyélinisantes centrales, (1 418 cas de SEP et 232 cas d'affections démyélinisantes sans les critères de dissémination dans le temps et dans l'espace (ADSNC)), et 126 cas d'atteintes périphériques ont été rapportés. La mention d'une SEP, d'une névrite optique rétrobulbaire (NORB) ou d'une myélite apparaît dans les antécédents familiaux de 113 patients. Sur cette période, le taux de notification est de 3,8 cas de SEP et de 0,34 cas d'atteintes démyélinisantes périphériques pour 100 000 personnes vaccinées, tous délais de survenue confondus. Pour les enfants âgés de 15 ans ou moins, le nombre total de cas notifiés est de 117, dont 67 SEP (64 SEP première poussée), soit un taux de notification des SEP de 0,48 pour 100 000 enfants vaccinés.

Dans cette mise à jour, rien ne particularise ces observations tant sur le plan clinique qu'épidémiologique et aucun facteur de risque n'a pu être individualisé.

Le rapporteur estime que les données cumulées de la notification spontanée et l'analyse de la littérature ne permettent pas de confirmer le signal initialement évoqué en 1994 et n'ont pas retrouvé d'association entre un risque d'atteinte démyélinisante centrale ou périphérique et la vaccination contre l'hépatite B. Il estime par ailleurs qu'une information sur la vaccination contre l'hépatite B et la sclérose en plaques, destinée aux prescripteurs et au grand public, mériterait d'être présente sur le site de l'Afssaps, à l'instar de celle réalisée sur le site du CDC d'Atlanta aux Etats-Unis.

3. Sclérose latérale amyotrophique/SLA (CRPV Strasbourg)

Quatre cas rétrospectifs viennent s'ajouter aux 57 observations déjà colligées entre la date de commercialisation des vaccins contre l'hépatite B et le 31 décembre 2006. L'apport de ces nouvelles données ne permet pas de conclure à un signal susceptible d'associer la vaccination contre l'hépatite B à la survenue des SLA.

4. Affections auto-immunes (CRPV Nancy)

Les trois affections auto-immunes les plus fréquemment notifiées (lupus érythémateux disséminé [LED], polyarthrite rhumatoïde et thyroïdite) ont fait l'objet d'une analyse régulière. Sur la période allant du 1^{er} janvier 2007 au 31 décembre 2010, 33 cas supplémentaires d'affections auto-immunes, se répartissant en LED (n=10), polyarthrite rhumatoïde (n=13) ou thyroïdite (n=10), viennent s'ajouter aux 277 observations antérieurement colligées, ce qui porte le total à 117 cas de LED, 126 de polyarthrite rhumatoïde et 67 de thyroïdite notifiées du début de la commercialisation au 31 décembre 2010.

Comme pour les atteintes démyélinisantes centrales et périphériques, les observations rapportées entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2010 sont souvent des cas survenus il y a plusieurs années et notifiés très à distance de l'événement ou de la vaccination. Ces nouvelles notifications ne modifient pas les conclusions précédentes et ne permettent pas de retenir de signal spécifique entre la vaccination contre le VHB et le risque de survenue de ces affections auto-immunes.

5. Atteintes hématologiques (CRPV Brest)

Entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2010, 12 cas de purpura thrombopénique, 1 cas de thrombopénie isolée et 4 cas de leucémie et hémopathie maligne (dont 1 cas de leucémie aiguë) ont été notifiés. L'évolution a été favorable dans 12 cas (dont un cas de rémission d'une leucémie aiguë lymphoblastique) et inconnue dans cinq cas. Aucun cas d'aplasie médullaire n'a été rapporté. Depuis la mise sur le marché des vaccins contre l'hépatite B et jusqu'au 31 décembre 2010, le nombre total de cas de thrombopénie, d'aplasie médullaire et de leucémie aiguë notifiés est donc respectivement de 100, 19 et 12.

Au vu des données actuelles, l'incidence annuelle maximale des notifications pour ces trois types d'atteintes hématologiques reste nettement inférieure à l'incidence annuelle attendue de ces affections dans la population générale et ne permet donc pas de retenir de signal spécifique entre la vaccination contre l'hépatite B et le risque de survenue de ces atteintes hématologiques.

6. Actualisation des données sur l'épidémiologie de l'hépatite B en France (Institut de Veille Sanitaire/InVS)

Les estimations de couverture vaccinale générées par l'InVS à partir de l'analyse des certificats de santé du 24^{ème} mois et de l'échantillon généraliste des bénéficiaires de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM-TS) montrent une augmentation progressive de la couverture vaccinale des nourrissons entre 2004 et 2007 et un impact très marqué de l'admission au remboursement en mars 2008 du vaccin hexavalent (Infanrix-Hexa[®]).

Environ 80 % des nourrissons nés au premier semestre 2010 avaient reçu au 31 décembre 2010 au moins une dose vaccinale anti-hépatite B. En revanche la couverture vaccinale des adolescents et des adultes à risque (à l'exception des professionnels de santé) peut être estimée entre 40 et 60 %, ce qui reste insuffisant. Cette situation a conduit à la notification de près de 900 cas d'hépatites B aiguës entre 2004 et 2009 (données de la déclaration obligatoire en sachant qu'il est estimé que moins d'un quart des hépatites B aiguës sont notifiés à l'InVS) dont 32 hépatites fulminantes et 12 décès. Plus de la moitié de ces patients présentaient au moins une indication vaccinale.

Il a été estimé que moins d'un quart des hépatites B aiguës étaient notifiés à l'InVS. Plus de la moitié des sujets atteints présentaient au moins une indication vaccinale.

7. Discussion

L'analyse de l'ensemble des données colligées depuis plus de 17 années de suivi, associant les données de la notification à celles issues d'une quinzaine d'études pharmaco-épidémiologiques nationales et internationales ayant évalué le risque de certaines maladies auto-immunes après la vaccination contre l'hépatite B, n'ont pas permis de confirmer les signaux évoqués en 1994.

Ces données de sécurité ont été confrontées aux données nationales épidémiologiques actualisées de l'hépatite B, présentées par un représentant de l'Institut National de Veille Sanitaire.

Les représentants de l'association REVAHB de victimes de la vaccination contre l'hépatite B ont présentés leurs demandes, principalement axées sur une meilleure communication avec l'Afssaps, une meilleure documentation médicale des cas de leurs adhérents, et la mise en place par l'Afssaps d'études pharmaco-

épidémiologiques supplémentaires pour évaluer le risque de survenue d'une SEP après vaccination contre l'hépatite B.

8. Conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance

Compte-tenu de l'ensemble de ces présentations, les membres de la Commission Nationale ont, à l'unanimité, adopté les conclusions suivantes :

1. Il est une nouvelle fois souligné que la notification spontanée a atteint ses limites en termes d'évaluation des signaux évoqués en 1994.
2. Les résultats de plus d'une dizaine d'études pharmaco-épidémiologiques nationales ou internationales n'ayant pas permis de démontrer l'existence d'une association significative entre le risque de survenue d'affections démyélinisantes centrales et la vaccination contre l'hépatite B, la réalisation d'études supplémentaires n'apparaît pas justifiée.
3. L'analyse des données épidémiologiques de l'Institut de Veille Sanitaire sur l'épidémiologie de l'hépatite B, confrontée à celles de pharmacovigilance, ne remet pas en cause la balance bénéfice/risque de la vaccination.
4. Le réseau des CRPV et le département de pharmacovigilance des laboratoires concernés poursuivront le recueil et l'analyse des nouvelles notifications spontanées qui seront à confronter aux données évolutives d'exposition et à celles de l'incidence de la SEP en France. Dans le cadre de la surveillance, seule la détection d'un nouveau signal potentiel fera l'objet d'un réexamen de ce dossier. Un suivi bibliographique sera par ailleurs associé à cette surveillance.
5. La Commission Nationale de Pharmacovigilance s'est par ailleurs montrée favorable à la mise en ligne sur le site de l'Afssaps d'une information destinée aux professionnels de santé et au patients concernant les bénéfices et les risques de la vaccination contre l'hépatite B.

Par ailleurs, l'Afssaps a indiqué que la possibilité désormais offerte aux patients de déclarer les EIG liés à un produit de santé était de nature à améliorer la prise en compte de leur préoccupation sur le sujet du VHB. Le système des fiches remontant par le biais de l'association et de l'Afssaps a montré ses limites et pose effectivement le problème d'une documentation médicale souvent insuffisante.

ANNEXE 2 : critères de Mc Donald

- Critères de Swaton (= critères IRM de McDonald 2010) pour démonstration de la dissémination dans l'espace :
 - Au moins une lésion en T2 dans au moins deux zones parmi les 4 suivantes :
 - Périventriculaire
 - Juxtacorticale
 - Infratentoriale
 - Médullaire
 - La prise au gadolinium n'est pas requise pour la dissémination spatiale.
- Critères de Barkhof (critères de McDonald 2005) pour la démonstration de la dissémination dans l'espace :
 - Le patient présente 3 des 4 éléments suivants :
 - 1 lésion prenant le gadolinium ou 9 lésions T2 hyperintenses
 - 1 lésion infratentorielle ou plus
 - 1 lésion juxtaglomérulaire ou plus
 - 3 lésions périventriculaires ou plus
 - Une lésion médullaire peut remplacer une lésion cérébrale
- Critères IRM de McDonald 2010 pour démonstration de la dissémination dans le temps :
 - Le patient présente un des critères suivants :
 - Nouvelle(s) lésion(s) T2 et/ou prenant le gadolinium dans une IRM de suivi par rapport à une IRM de départ, quel que soit le moment de l'IRM de départ
 - Présence simultanée à tout moment de lésions asymptomatiques prenant le gadolinium et ne le prenant pas
- Critères de McDonald 2010 pour le diagnostic de la SEP progressive d'emblée :
 - La SEP primaire progressive PPMS peut être diagnostiquée chez les patients présentant :
 - Une année de progression de la maladie (déterminée rétrospectivement ou prospectivement)
 - Au moins 2 des 3 critères suivants :
 - Dissémination spatiale cérébrale démontrée par au moins une lésion en T2 dans les régions caractéristiques de la SEP
 - Dissémination spatiale médullaire, sur la base de au moins 2 lésions T2 médullaires
 - LCR positif (démonstré par bandes oligoclonales et/ou index IgG élevé)

ANNEXE 3

Détail des cotations des paramètres fonctionnels :

- Fonction pyramidale :
 - 0 : normale
 - 1 : perturbée sans handicap
 - 2 : handicap minimal
 - 3 : paraparésie ou hémiparésie faible ou modérée, monoparésie sévère
 - 4 : paraparésie ou hémiparésie marquée, quadriparésie modérée ou monoplégie
 - 5 : paraplégie, hémiparésie ou quadriparésie marquée
 - 6 : quadriplégie
 - V : inconnue
- Fonction cérébelleuse :
 - 0 : normale
 - 1 : perturbée
 - 2 : ataxie débutante
 - 3 : ataxie du tronc ou d'un membre modérée
 - 4 : ataxie sévère touchant tous les membres
 - 5 : ataxie ne permettant plus la réalisation de mouvements coordonnés
 - V : inconnue
- Fonction du tronc cérébral :
 - 0 : normale
 - 1 : examen anormal, pas de gêne fonctionnelle
 - 2 : nystagmus modéré ou autre handicap modéré
 - 3 : nystagmus sévère, faiblesse extra-oculaire, handicap modéré d'autres nerfs crâniens
 - 4 : dysarthrie (troubles de la parole) ou autre handicap marqué
 - 5 : impossibilité d'avaler ou de parler
 - V : inconnue
- Fonction sensitive :
 - 0 : normale
 - 1 : perception des vibrations ou reconnaissance des figures dessinées sur la peau seulement diminuées
 - 2 : légère diminution de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position, et/ou diminution modérée de la perception des vibrations (ou figures dessinées) dans 3 ou 4 membre
 - 3 : diminution modérée de la sensibilité au toucher, à la douleur, ou du sens de la position, et/ou perte de la perception des vibrations dans un ou deux membres, ou diminution légère de la sensibilité au toucher ou à la

- douleur dans tous les tests proprioceptifs dans 3 ou 4 membres
- 4 : diminution marquée de la sensibilité au toucher, ou à la douleur, ou perte de la perception proprioceptive, isolées ou associées, dans un ou deux membres, ou diminution modérée de la sensibilité au toucher, ou à la douleur, et/ou diminution sévère de la perception proprioceptive dans plus de deux membres
 - 5 : perte de la sensibilité dans un ou deux membres, ou diminution modérée de la sensibilité à la douleur et/ou perte de la sensibilité proprioceptive sur la plus grande partie du corps en dessous de la tête
 - 6 : perte de la sensibilité en dessous de la tête
 - V : inconnue
- Transit intestinal et fonction urinaire :
 - 0 : normaux
 - 1 : rétention urinaire ou rares mictions impérieuses
 - 2 : rétention urinaire modérée et mictions impérieuses fréquentes ou incontinence urinaire rare, constipation ou épisodes diarrhéiques
 - 3 : incontinence urinaire fréquente
 - 4 : nécessité d'une cathétérisation pratiquement constante
 - 5 : incontinence urinaire
 - 6 : incontinence urinaire et fécale
 - V : inconnue
 - Fonction visuelle :
 - 0 : normale
 - 1 : scotome et/ou acuité visuelle supérieure à 0.7
 - 2 : œil atteint avec scotome, acuité visuelle comprise entre 0.4 et 0.7
 - 3 : œil atteint avec large scotome, ou diminution modérée du champ visuel, mais avec acuité visuelle maximale (avec correction) de 0.2 ou 0.3
 - 4 : œil le plus atteint avec diminution marquée du champ visuel et acuité visuelle maximale (avec correction) de 0.1 à 0.2
 - 5 : œil le plus atteint avec acuité visuelle maximale (avec correction) inférieure à 0.1
 - 6 : niveau 5 plus acuité visuelle maximale du meilleur œil de 0.3 ou moins
 - V : inconnue
 - Fonction cérébrale (ou mentale)
 - 0 : normale
 - 1 : altération isolée de l'humeur
 - 2 : diminution légère de l'idéation

- 3 : diminution modérée de l'idéation
- 4 : diminution marquée de l'idéation (« chronic brain syndrom » modéré)
- 5 :démence ou « chronic brain syndrom » sévère
- V : inconnue
- Autres fonctions :
 - 0 : pas d'altération
 - 1 : toute autre perturbation neurologique attribuable à la SEP
 - V : inconnue

Score EDSS :

- 0 Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
- Score 1.0 Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
- 1.5 Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
- 2.0 Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5 Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
- 3.0 Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
- 3.5 Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
- 4.0 Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
- 4.5 Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
- 5.0 Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).

- 5.5 Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
- 6.0 Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
- 6.5 Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
- 7.0 Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
- 7.5 Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
- 8.0 Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
- 8.5 Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
- 9.0 Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
- 9.5 Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
- 10 Décès lié à la SEP.

ANNEXE 4 : Recommandations de la prise en charge des symptômes associés à la sclérose en plaque, *traitements symptomatiques, recommandations de la HAS.*

Fatigue, asthénie :

Il s'agit d'un symptôme fréquent indépendant de la forme clinique et différent de la fatigue liée à la dépression ou à la prise de médicaments neurotropes.

- ✓ Fatigue aiguë concomitante d'une poussée : traitement de la poussée.
- ✓ Fatigue chronique : ne contre-indique pas la prise en charge kinésithérapique ni l'effort physique mais peut être améliorée par le fractionnement des efforts et l'adaptation du rythme de vie (notamment l'activité professionnelle).

Aucun traitement n'a fait actuellement la preuve de son efficacité, cependant, sont utilisés couramment :

- ✓ L'amantadine 200mg/j : souvent utilisée en 1^{re} intention (hors AMM) ;
- ✓ Les inhibiteurs de la recapture de sérotonine: uniquement en cas de troubles dépressifs

Douleurs :

- ✓ Névralgie du trijumeau :
 - on utilise la carbamazépine en première intention. Si l'efficacité clinique est insuffisante, on peut ajouter ou substituer par gabapentine ou lamotrigine (hors AMM pour les 2 produits)
 - oxcarbazépine (hors AMM).
- ✓ Algies neuropathiques : AMM pour imipramine, amitryptiline, gabapentine et prégabaline.
- ✓ Algies rebelles : AMM pour tiapride, morphiniques (pour les douleurs intenses résistantes aux antalgiques de niveau plus faible).
- ✓ Douleurs de type cordonal postérieur/spinothalamique : on utilise les tricycliques (attention cependant au risque de rétention ou décompensation urinaire) et les antiépileptiques (hors AMM pour les 2 produits).
- ✓ Spasmes toniques : carbamazépine, gabapentine, lamotrigine, clonazépam (hors AMM pour les 4 produits).
- ✓ Douleurs liées à la spasticité : antispastiques
- ✓ Douleurs rachidiennes : traitements symptomatiques éventuels des troubles posturaux et tassements ostéoporotiques liés à l'immobilisation et au traitement par corticoïdes, intérêt de la kinésithérapie et de la rééducation. Les antalgiques morphiniques sont indiqués en cas de douleurs intenses ou résistantes aux antalgiques de niveau plus faible

(en particulier douleurs liées aux escarres).

Tremblements et mouvements anormaux :

- ✓ Isoniazide et clonazepam sont utilisés hors AMM
- ✓ Propranolol : seul avlocardyl 40 dispose d'une AMM pour tremblements, en particulier essentiels (et algies de la face).

Spasticité (augmentation exagérée et permanente du tonus musculaire):

- ✓ Discrète : peut en partie compenser la gêne fonctionnelle du déficit moteur, à respecter
- ✓ Plus marquée : peut majorer une incapacité motrice et causer des douleurs, une perte d'autonomie et des difficultés de prise en charge.
- ✓ Traitements per os d'une spasticité diffuse (hors AMM) : baclofène, dentrolène, gabapentine.
- ✓ Spasticité permanente et rebelle rendant difficile la rééducation et le nursing : baclofène intrathécal par pompe SC.
- ✓ Spasticité focale avec retentissement fonctionnel : toxine botulinique IM.

Troubles génito-sphinctériens :

Leur prise en charge améliore la qualité de vie du patient.

- ✓ Troubles vésico-sphinctériens :
 - En l'absence de résidus post-mictionnels (détermination échographique), on utilisera :
 - Des anticholinergiques oraux (traitements de première intention de l'hyperactivité vésicale)
 - Du chlorure de trospium : utilisé en première ligne pour limiter les troubles cognitifs iatrogènes
 - Du flavoxate (molécule utilisée dans l'impériosité urinaire de la femme, sans effet anticholinergique)
 - De l'oxybutinine
 - Eventuellement, des imipraminiques présentant une AMM pour l'énurésie nocturne de l'enfant
 - En présence de résidus, l'examen uro-dynamique permet de distinguer :
 - La dysnergie vésico-sphinctérienne traitée par des alpha-bloquants (hors AMM) , et si nécessaire auto ou hétéro-sondage
 - L'hypoactivité vésicale avec dysurie : on traitera par autot ou hétéro-sondage.
- ✓ Troubles ano-rectaux et du transit : traitements usuels (laxatifs etc), mesures hygiéno-diététiques et verticalisation.
- ✓ Troubles génito-sexuels :
 - Dysfonction érectile chez l'homme : inhibiteurs de la phosphodiesterase 5

- Dyspareunies (douleurs lors du rapport sexuel) : lubrifiants en cas de sécheresse vaginale chez la femme
- ✓ Vaccinations :
 - Calendrier vaccinal classique
 - Vaccinations antigrippale, anti hépatites A et B, ainsi que anti-pneumococciques fortement recommandées
 - Cependant : fragilité immunitaire des patients sous traitement de fond : pas de vaccin vivant atténué chez ces derniers

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2017/2018

Nom : NESTOR

Prénom : Tyfannie

Titre de la thèse : Place du Natalizumab dans le traitement de la sclérose en plaques, et impact de cette molécule sur la leucoencéphalopathie multifocale progressive.

Mots-clés : Tysabri, Natalizumab, sclérose en plaques, leucoencéphalopathie multifocale progressive

Résumé : A travers le parcours de soin difficile du cas clinique de Monsieur X, rappels de physiopathologie et de traitements de la sclérose en plaques. Puis place du Natalizumab, et réévaluation du rapport bénéfice/risques grâce à l'étude de quelques articles publiés depuis sa mise sur le marché.

Membres du jury :

Président : ROGER Nadine, maître de conférences en immunologie à la faculté de pharmacie de Lille ;

Assesseur(s) : BERTIN Benjamin, maître de conférences en immunologie à la faculté de pharmacie de Lille.

Membre(s) extérieur(s) : PIERRON Valérie, Docteur en Pharmacie à Valenciennes ; GUERRIN Marie-Françoise, Docteur en Médecine à HASNON.