**Nouvelle étude interactive du CRI- SFR – SNFMI**

**Enquête nationale sur l’utilisation des thérapies ciblées non anti-TNF dans les manifestations démyélisantes chez les patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique.( (DEMNEURONAT).**

Dr Azeddine DELLAL

Pr Jérémie SELLAM

Pr Arsène MEKINIAN

Pr Thao PHAM

**Rationnel de l’étude :**

L’apparition des symptômes de pathologie démyélinisante et/ou manifestations neurologiques peuvent survenir sous anti-TNF.

Différents symptômes neurologiques peuvent évoquer une démyélinisation : paresthésies, troubles visuels (NORB), troubles des fonctions supérieures, confusion, troubles vésico-sphinctériens, troubles de l’équilibre, troubles de la marche, apraxie ou paralysie faciale.

**Seror et al** ont rapporté sous l’égide du CRI dans une série française de 33 cas de patients présentent une manifestation neurologique sous anti-TNF, avec un délai moyen d’apparition des symptômes à 10.2 mois (1.5- 39.9) **[1]**

L’usage des anti-TNF est formellement contre-indiqué en cas de sclérose en plaques (SEP) avérée et évolutive ou en cas de symptomatologie évoquant une maladie démyélinisante.

Une résolution partielle ou complète des symptômes a été observée à l’arrêt du traitement par anti-TNF chez la majorité de ces patients, **[2-3].**

L’utilisation des anti-IL23 (guselkumab, ustekinumab), anti-IL17 (Secukinumab), et aussi des JAKi semble non aggravant en cas maladie démyélinisante ou d’antécédents de pathologie démyélinisante chez les parents du premier degré et/ou en cas des manifestations neurologiques

Un case report décrivait la stabilité clinique des signes neurologiques après l’utilisation de secukinumab chez 2 patients ayant développé une SEP après l’utilisation des anti-TNF (étanarcept et infliximab) **[4].** Une autre étude randomisée de 74 cas suggérait l’efficacité clinique et magnétique de sécukinumab sur les lésions de SEP **[5].** L’utilisation de l’ustekinumab ne semble pas aggraver la symptomatologie de la SEP, mais aucune efficacité sur les manifestations cliniques **[6].** L'implication de la voie de signalisation JAK/STAT dans la SEP a été évoquée, mais sans avoir été confirmée. L’utilisation du ruxolitinib, un inhibiteur sélectif des enzymes Janus kinases (JAK) JAK1 et JAK2 dans le modèle animal a montré des bons résultats **[7]**, mais il n’y a pas de données sur les JAKI chez l’homme en cas de maladie démyélinisante.

**Objectifs de l’étude rétrospective :**

* Décrire l’efficacité et l’évolution de la symptomatologie démyélinisante (stabilité ? amélioration ?)
* Décrire l’efficacité sur la maladie inflammatoire de fond

**Critères d’inclusion :**

* Patient > 18 ans, présentant un rhumatisme inflammatoire chronique.
* Traitement par un non anti-TNF **depuis plus que 6 mois.**
* Présence de SEP et/ou manifestations neurologiques évoquant une pathologie démyélinisante, survenue ou non sous anti-TNF

**Si vous disposez de telles observations, vous pouvez :**

* soit remplir la fiche d’observation ci-jointe et nous la transmettre par fax, mail ou courrier postal **(Fax : 0141708767).**
* soit nous contacter au [azeddine.dellal@ght-gpne.fr](mailto:adelall@ch-montfermeil.fr) , ou [arsene.mekinian@aphp.fr](mailto:arsene.mekinian@aphp.fr) et nous réaliserons le recueil de données

Vous serez bien évidemment associés à la publication qui découlera de cette étude.

Merci d'avance pour votre aide.

Bien confraternellement.

**Dr Azeddine DELLAL** : chef de service de rhumatologie GHI Le Raincy Montfermeil- Tél 0681900925

**Pr Jérémie SELLAM :** PUPH service de rhumatologie CHU Saint Antoine Paris

**Pr Arsène MEKINIAN** : PUPH service de médecine interne CHU Saint Antoine-Paris

**Pr Thao PHAM :** PUPH service de rhumatologie CHU Sainte-Marguerite Marseille

**Bibliographies :**

1.Seror et al Pattern of demyelination occurring during anti-TNF-a therapy: a French national survey. Rheumatology 2013;52:868-874 doi:10.1093/rheumatology/kes375.

2. Robinson WH, Genovese MC, Moreland LW. Demyelinating and neurologic events reported in association with tumor necrosis factor · antagonism? Arthritis Rheum 2001 ;44:977-83.

3. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, *et al.* Demyelination occuring during Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy for inflammatory Arthritides. Arthritis Rheum 2001; 44:2862-69.

4. Secukinumab in relapsing multiple sclerosis: experience in two cases with concomitant ankylosing spondylitis R. Robles Cedeno1. ECTRIMSOct 26, 2017; 200354; P699

5. Activity of secukinumab, an anti-IL-17A antibody, on brain lesions in RRMS: results from a randomized, proof-of-concept study. Eva Havrdova. J Neurol (2016) 263:1287–1295

6. Segal BM et al. Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, dose-ranging study. The Lancet Neurology, Volume 7, Issue 9, September 2008, Pages 765-766.

7. Hosseini A, Gharibi T, Mohammadzadeh A, et al. Ruxolitinib attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) development as animal models of multiple sclerosis (MS). Life Sci. 2021 ;276:119395.