



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2022

Thèse N° 033

Place du Rituximab dans le traitement de la sclérose en plaques

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 31/01/2022

PAR

Mlle. **Imane HAKIM**

Née Le 01 Février 1997 à Casablanca

Médecin interne au CHU Mohammed VI Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Sclérose en plaques – Traitement – Rituximab – Sévérité – Evolution

JURY

Mr. **N. KISSANI**

Professeur de Neurologie

PRESIDENT

Mr. **M. CHRAA**

Professeur agrégé de Physiologie

RAPPORTEUR

Mme. **N. LOUHAB**

Professeur de Neurologie

JUGE

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَنَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ﴿٣٢﴾

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ

(سورة البقرة)



Serment d'hippocrate

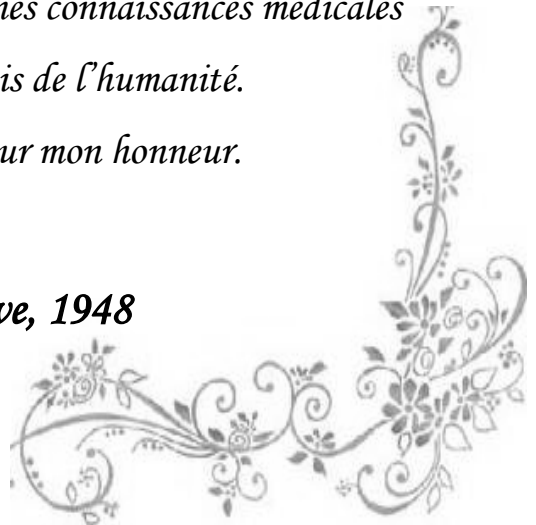
*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,
Je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.
Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades
sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles
traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération
politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales
d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

Déclaration Genève, 1948



*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- reanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ADALI Imane	Psychiatrie	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - reanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- reanimation
ALJ Soumaya	Radiologie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMAL Said	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- Clinique	KISSANI Najib	Neurologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LAOUAD Inass	Néphrologie

ATMANE El Mehdi	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato– orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie– obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – reanimation
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – Générale	MOUFID Kamal	Urologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo– phtisiologie	NAJEB Youssef	Traumato– orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie– obstétrique	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie– reanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio– Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato– orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOUISS Youssef	Anesthésie– reanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie– chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto–rhino–laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto–rhino–laryngology

EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie– reanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie– reanimation
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SAMLANI Zouhour	Gastro– entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SARF Ismail	Urologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie– Générale	SORAA Nabila	Microbiologie – Virologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie– obstétrique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	TAZI Mohamed Illias	Hématologie– clinique
EL HAOURY Hanane	Traumato– orthopédie	YOUNOUS Said	Anesthésie– reanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie – reanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZOUHAIR Said	Microbiologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZYANI Mohammed	Médecine interne
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie–embyologie cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo– phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	KADDOURI Said	Médecine interne
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BELBACHIR Anass	Anatomie– pathologique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELHADJ Ayoub	Anesthésie –Réanimation	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo– phtisiologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto–Rhino – Laryngologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie

BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie Générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Pédopsychiatrie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Chirurgie générale
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	HAJJI Fouad	Urologie
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	Hammoune Nabil	Radiologie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	HAZIME Raja	Immunologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	JALLAL Hamid	Cardiologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LALYA Issam	Radiothérapie
BABA Hicham	Chirurgie Générale	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie-virologie

BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BELLASRI Salah	Radiologie	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BENCHAFAI Ilias	Oto-rhino-laryngologie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	OUEIRAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RAGGABI Amine	Neurologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
DOUIREK Fouzia	Anesthésie- reanimation	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngology	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organnique	SALLAHI Hicham	Traumatologie- orthopédie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	SBAI Asma	Informatique
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	WARDA Karima	Microbiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	YAHYA OUI Hicham	Hématologie
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELOUARDI Youssef	Anesthésie reanimation	ZOUIA Btissam	Radiologie
EL-QADIRY Rabiyy	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire

LISTE ARRÊTÉE LE 23/06/2021



DÉDICACES



*Ce moment est l'occasion d'adresser mes remerciements et
ma reconnaissance et de dédier cette thèse*



Je dédie cette thèse

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُورَةُ الْيُسْرَىٰ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

إِنَّمَا أَمْرُهُ إِذَا أَرَادَ شَيْئًا أَنْ يَقُولَ لَهُ وَكُنْ فَيَكُونُ ﴿٨٢﴾

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ

*Louange à Dieu Tout Puissant, qui m'a permis
de voir ce jour tant attendu.*

À MON TRÈS CHÈRE PÈRE Hassan HAKIM

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. En témoignage de toutes ces années de sacrifices, de sollicitudes, d'encouragement et de prières. Pourriez-vous trouver dans ce travail le fruit de toutes vos peines et tous de vos efforts. En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves. Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, ma reconnaissance et mon profond amour. Ce travail est ton œuvre, toi mon idole, qui m'as donné tant de choses et tu continues à le faire...sans jamais te plaindre. Merci pour tout ce que tu as fait et tout ce que tu feras encore pour moi. Je te dédie cette thèse, puisse tu y trouver le fruit de tes efforts. Puisse Dieu te préserver et te procurer santé , bonheur et longévité.

Je t'aime Papa.

À MA TRÈS CHÈRE MÈRE Nazîha FAIK

Je ne pourrais jamais exprimer l'amour que j'ai pour toi, ni la gratitude et ma reconnaissance envers les innombrables et immenses sacrifices que tu as déployé pour nous.

Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur, l'être qui a consacré sa vie à parfaire notre éducation et notre bien être avec un dévouement inégal.

Tu as toujours fait preuve d'amour, d'affection et de bonté extrême, tu es et tu resteras à jamais ma source d'inspiration.

Je te dédie à mon tour cette thèse qui concrétise ton rêve le plus cher et qui n'est que le fruit de tes conseils qui ont su nous guider. Je te dédie aujourd'hui cette réussite qui est la tienne car c'est grâce à Allah et à toi que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui. Puisse Allah m'aider à continuer dans le droit chemin et à te rendre de plus en plus fière.

Je t'aime Maman.

À LA MEMOIRE DE MON GRAND-PÈRE : Abdellah HAKIM

Toi qui nous a quittés voilà 11 ans déjà ; tu restes présent dans nos cœurs et pour tant de moments passés à tes cotés, je ne saurais jamais te remercier, pour ton affection, toi qui étais et qui seras toujours le symbole de la sagesse, puisses-te reposer en paix désormais.

Je prie Dieu Tout Puissant de t'accorder Sa sainte miséricorde et de t'accueillir en Son vaste paradis.

À MA TRÈS CHÈRS GRANDS-PARENTS Lahcen FAIK, Khadija

AMAZAL

et Aicha BABA

Vous avez été pour moi tout au long de ma vie le plus grand symbole d'amour, de dévouement qui n'ont ni cessé ni diminué. Votre amour et votre bonté ainsi que votre soutien sont sans limites. Vos prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours. J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour vous êtes fiers de moi, et que je réalise l'un de vos rêves.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand amour que je n'ai su exprimer avec les mots.

Puisse Dieu vous prêter longue vie dans la quiétude et le bonheur et que votre bénédiction puisse toujours être avec moi et qu'il m'aide à ce que je puisse accomplir pleinement mes devoirs envers vous.

À MA TRÈS CHÈRE SŒUR Kawtar HAKIM

Aucune dédicace ne peut exprimer la profondeur des sentiments d'amour et d'attachement que j'éprouve à ton égard ma sœur. Je te dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection en souvenir de notre indéfectible union qui s'est tissée au fil des jours. Tu étais et tu resteras pour jamais ma sœur et ma confidente. Mon estime pour ta personne est sans limite, tu es l'exemple de la sœur parfaite.

Merci pour ton grand soutien qui m'a toujours rendu plus forte. Que mon travail soit témoignage de mon grand amour et respect. Puisse Allah te protéger, te procurer bonne santé et t'aider à réaliser tes vœux les plus chers.

À MON TRÈS CHER FRÈRE Ali HAKIM

Aucune dédicace ne peut exprimer la profondeur des sentiments fraternels, d'amour et d'attachement que j'éprouve à ton égard petit frère.

Tu as toujours été à mes côtés, ton amour et ta confiance en moi m'ont poussé vers l'avant et j'espère être à la hauteur de tes espérances. Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, ce travail est un témoignage de ma profonde affection et de mon amour.

Puisse Dieu te protéger, garder et renforcer notre fraternité. Je te souhaite tout le bonheur du monde et pleins de succès et de réussite dans ton avenir.

À MON TRÈS CHER YASSINE ZAKARIA EL KHALIFA

Aucun mot ne pourrait exprimer ma gratitude, mon amour et mon respect éternels.

Depuis que je t'ai connu, tu n'as cessé de me soutenir et de m'épauler. Tu me voulais toujours le meilleur. Ton amour ne m'a procuré que confiance et stabilité. Tu as partagé avec moi les meilleurs moments de ma vie, ainsi que les épreuves les plus dures. Tu étais toujours à mes côtés.

Je remercie Le Bon Dieu qui a croisé nos chemins. Tu es un modèle d'honnêteté, de loyauté et de bravoure. J'espère te combler d'affection et te rendre toujours heureux.

Le mérite de cette thèse te revient, sans ton soutien et ton amour elle n'aurait jamais vu le jour. Je te dédie, à mon tour, ce travail qui est aussi le tien, en implorant DIEU le tout puissant de nous accorder une longue vie de bonheur, de prospérité et de réussite, en te souhaitant le brillant avenir que tu mérites.

À MES TANTES ET ONCLES

Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien, encouragements et affection. Avec tout l'amour que je vous porte, je vous souhaite beaucoup de bonheur dans votre vie.

À MES COUSINS ET COUSINES

Veillez percevoir à travers ce travail, l'expression de mon profond amour et énorme respect.

À TOUS MES CHÈRES AMIS

*ASSIYA EL MOUNJALI, HAJAR EL GHAIJI, SALMA ELGUERMAI,
KHAOULA HAJJ, MOHAMMED OMER, MIMOUNA BARBANE,
SARA HAMDY, FATIMA ZAHRA HAMMOUCH, LATIFA
OUMAILOU, JIHANE HAMDANE, SARA BOUMADIANE, SAMI
IFLAH....*

*Mes merveilleux amis, toujours compréhensifs attentionnés et de bonne
humeur.*

*Je vous offre ce travail en souvenir du bon vieux temps qu'on a passé
ensemble.*

« Je vous aime et je vous aimerai pour toujours. »

À tous les collègues de classe, d'amphithéâtre et de stage hospitalier.

À tous les internes avec qui j'ai passé de sombres nuits de garde.

À tous ceux qui me sont très chers et que j'ai omis de citer.

*À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce
travail.*

Aux patients...



REMERCIEMENTS



À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le professeur KISSANI NAJIB

Chef de service de Neurologie au CHU Mohammed VI de Marrakech.

Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités scientifiques, pédagogiques et surtout humaines qui seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession. Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués. Puissent des générations et des générations avoir la chance de profiter de votre savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et votre bonté. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et de notre profonde admiration.

À NOTRE CHÈRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE

Monsieur le Professeur CHRAA MOHAMED

Professeur de Physiologie - Service de Neurologie au CHU Mohammed VI de Marrakech.

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de me confier ce travail auquel vous avez grandement contribué en me guidant, en me conseillant et en me consacrant une grande partie de votre précieux temps. Je vous remercie de votre patience, votre disponibilité, de vos encouragements et de vos précieux conseils dans la réalisation de ce travail.

Votre compétence, votre dynamisme et votre rigueur ont suscité en moi une grande admiration et un profond respect. Vos qualités professionnelles et humaines me servent d'exemple. Votre exigence et votre souci du détail m'ont incité à approfondir ma réflexion.

Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période.

Veuillez accepter, cher maître, l'assurance de mon estime et de mon profond respect. Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous m'avez accordée.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

Professeur LOUHAB NISRINE

*Professeur de Neurologie à la faculté de médecine et de pharmacie de
Marrakech.*

Permettez-nous de vous exprimer toute notre gratitude pour l'immense honneur que vous nous faites en acceptant de faire partie de notre noble Jury. Nous vous remercions pour la grande amabilité avec laquelle vous nous avez accueillis. Nous avons eu la chance et le privilège de travailler sous votre direction, de profiter de votre culture scientifique, de vos compétences professionnelles incontestables ainsi que de vos qualités humaines qui vous valent l'admiration et le respect. Puissent des générations et des générations avoir la chance de profiter de votre savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et votre bonté. Veuillez, Chère Professeur, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération et de notre profond respect pour avoir guidé les premiers pas de ma carrière.



FIGURES & TABLEAUX



Liste des Figures

- Figure 1** : Répartition des patients selon l'âge du diagnostic par tranches d'âge.
- Figure 2** : Répartition selon le sexe.
- Figure 3** : Les antécédents médico-chirurgicaux.
- Figure 4** : Répartition des patients selon l'âge du premier épisode neurologique par tranches d'âge.
- Figure 5** : Les signes fonctionnels révélateurs.
- Figure 6** : Répartition des patients en fonction des formes syndromiques.
- Figure 7** : Répartition des formes cliniques.
- Figure 8** : Coupes axiales en séquence FLAIR, en sus-tentorial montrant de multiples lésions nodulaires sous corticales et périventriculaires confluentes bilatérales et asymétriques en hypersignal.
- Figure 9** : Coupe axiale en T1 avec injection du gadolinium, en sus-tentorial montrant de multiples lésions nodulaires sous corticales bilatérales rehaussées par le produit de contraste.
- Figure 10** : Coupes axiales en T1, en sus-tentorial montrant de multiples lésions en hyposignal (trous noirs).
- Figure 11** : Coupes axiales en séquence T2 montrant des lésions en hypersignal périventriculaires bilatéraux et asymétriques, ovulaires du centre semi-oval.
- Figure 12** : Coupe axiale en séquence T2 montrant des lésions intéressant les pédoncules cérébelleux en hypersignal.
- Figure 13** : Coupe axiale en séquence FLAIR montrant des multiples lésions ovalaires volumineuses en hypersignal bilatérales et asymétriques de la substance blanche périventriculaire (SEP pseudo-tumorale).
- Figure 14** : Coupes sagittales en séquence FLAIR montrant des multiples lésions au dépend du corps calleux et le centre semi-ovale avec une légère atrophie corticale.

- Figure 15** : Coupe sagittale médiane médullaire cervicale en séquence T1 montrant une plaque de démyélinisation au niveau du cordon postérieur en regard de C6 avec prise de contraste.
- Figure 16** : Coupe sagittale médullaire prenant le tronc cérébral, en séquence T2 montrant de multiples plaques de démyélinisation.
- Figure 17** : Motifs de changement du traitement de première intention.
- Figure 18** : Coupes axiales en séquence FLAIR montrant une diminution de la charge lésionnelle après 6 mois, chez une patiente âgée de 19 ans, mise sous Rituximab.
- Figure 19** : Coupes axiales en séquence T1 montrant une diminution de la charge lésionnelle chez la même patiente, après 6 mois, sous Rituximab.
- Figure 20** : Prévalence de la sclérose en plaques dans le monde.
- Figure 21** : Algorithme thérapeutique dans les formes rémittentes.
- Figure 22** : Rôle des cellules B dans la pathogenèse de la sclérose en plaques.
- Figure 23** : Présentation radiologique des critères de Mac Donald (Polman. 2011) révisés en 2017.

Liste des Tableaux

- Tableau I** : Les signes fonctionnels.
- Tableau II** : Tableau comparatif des âges moyens du diagnostic selon différentes séries.
- Tableau III** : Comparaison de l'âge de début avec la littérature.
- Tableau IV** : Comparaison du sex-ratio avec les études faites.
- Tableau V** : Fréquence des signes cliniques inauguraux dans notre étude comparée aux données de la littérature.
- Tableau VI** : Fréquence des formes cliniques.
- Tableau VII** : Critères de McDonald et al. (2001) pour le diagnostic de la SEP.
- Tableau VIII** : Les critères Mac Donald 2005 et révisés de 2010.
- Tableau IX** : Les critères Mac Donald (Polman. 2011) et révisés de 2017.
- Tableau X** : Echelle de cotation de l'handicap : Expanded Disability Status Scale (EDSS).



ABRÉVIATIONS



Liste des abréviations

AAN	: American Academy of Neurology
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
BOC	: Bandes oligoclonales
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CMV	: Cytomégalovirus
CLA	: Cladribine
DAC	: Daclizumab
EBV	: Epstein-Barr Virus
EDSS	: Expanded Disability Status Scale
FLAIR	: Fluid attenuated inversion recovery
GM-CSF	: Facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages
GRAID	: German Registry for autoimmune disease
HAS	: Haute Autorité de Santé
HIV	: Virus de l'immunodéficience humaine
IFN	: Interférons
IgG	: Immunoglobuline G
IL	: Interleukine
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LCR	: Liquide céphalo-rachidien
LEMP	: leuco-encéphalopathie multifocale progressive
LT	: Lymphocytes T
LB	: Lymphocytes B
M0	: Mois 0
M6	: Mois 6
MMESP	: Traitements modificateurs de l'évolution de la sclérose en plaques
NO	: Oxyde nitrique
NORB	: Névrite optique rétrobulbaire

OCR	: Ocrelizumab
ORL	: Otorhinolaryngologie
PEA	: Potentiels é voqués auditifs
PES	: Potentiels é voqués somesthé siques
PEV	: Potentiels é voqués visuels
PL	: Ponction lombaire
PP	: Primaire progressive
RR	: Ré currente rémittente
SCI	: Syndrome Clinique Isolé
SEP	: Sclé rose en plaques
SNC	: Systè me nerveux central
SP	: Secondairement progressive
TNF	: Facteur de nécrose tumorale
TMO	: Transplantation de la moelle osseuse
TPHA	: Treponema Pallidum Hemagglutinations Assay
VDRL	: Venereal Disease Research Laboratory



PLAN



INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	6
I. Type de l'étude	7
II. Population cible	7
1. Critères d'inclusion	7
2. Critères d'exclusion	7
3. Variables étudiées	8
III. Recueil de données	8
IV. Analyse statistique	8
V. Critères d'évaluation	9
1. Evaluation clinique	9
2. Evaluation radiologique	9
VI. Ethique	9
RESULTATS ET ANALYSE	10
I. Aspects épidémiologiques	11
1. L'âge	11
2. Sexe	11
II. Antécédents	12
III. Etude clinique	13
1. Le premier épisode neurologique	13
2. Les signes cliniques avant le début du traitement par Rituximab	15
3. Regroupement syndromique	15
4. Les formes cliniques	16
5. Nombre de poussées avant le début du traitement par Rituximab	17
6. Degré du handicap EDSS au début du traitement par Rituximab	17
IV. Aspects para-cliniques	17
1. L'IRM	17
2. Ponction lombaire et étude du LCR	23
3. Potentiels évoqués visuels	23
V. Traitement	23
1. Traitement de première intention	23
2. Les causes de changement du traitement de première intention	24
3. Evolution de la maladie sous Rituximab	24
DISCUSSION	28
I. Fréquence	29
II. Epidémiologie	30
1. Répartition selon l'âge	30
2. Répartition selon le sexe	32
III. Les antécédents	34
IV. Données cliniques	36
1. Signes inauguraux	36

2. Les signes cliniques avant le début du traitement par Rituximab	38
V. Les formes cliniques	39
VI. Aspects para-cliniques	42
1. L'IRM	42
2. Ponction lombaire et étude du LCR	43
3. Potentiels évoqués visuels	43
VII. Traitement	44
1. Traitement de la poussée	44
2. Traitement de fond	44
3. La stratégie thérapeutique	47
4. Mise sous Rituximab	50
VIII. Forces et limites de l'étude	59
IX. Recommandations	60
CONCLUSION	61
ANNEXES	64
RESUMES	85
BIBLIOGRAPHIE	92



INTRODUCTION



La sclérose en plaques (SEP) est la plus fréquente des affections inflammatoires démyélinisantes du système nerveux central (SNC). Débutant le plus souvent avant l'âge de 40 ans, avec une prépondérance féminine, sa prévalence est de 1/1000 et représente la première cause du handicap neurologique non traumatique du sujet jeune (1). Elle est relativement fréquente au Maroc avec une prévalence de 20 personnes par 100 000 habitants contre 90 à 120 par 100 000 en Europe du Nord (2) (Annexe 8).

Les symptômes de la maladie sont très variables, et se traduisent généralement par des atteintes motrices, sensorielles, visuelles ou même cognitives. Ils varient d'un individu à l'autre, en fonction de la localisation des plaques dans le système nerveux central, mais aussi en fonction de la forme évolutive de la maladie. Chez un même individu, les symptômes varient également au cours du temps.

Le diagnostic de la sclérose en plaques repose sur la mise en évidence des reflets cliniques, biologiques et neuro-radiologiques des lésions inflammatoires démyélinisantes disséminées dans le temps et l'espace du système nerveux central qui sont les marqueurs neuro-pathologiques de cette affection. La dissémination est extrêmement variable et rend compte du polymorphisme clinique. Il s'agit d'une maladie multifactorielle dont l'étiologie demeure encore inconnue à ce jour.

La démarche diagnostique de la sclérose en plaques a été peu à peu dominée par l'imagerie par résonance magnétique (IRM) à tel point qu'en 2010, de nouveaux critères ont été proposés permettant de retenir ce diagnostic sur la base d'une seule IRM cérébrale chez un patient présentant un épisode clinique suggestif de la sclérose en plaques (Annexe 4). Les derniers critères pris en considération, actuellement, datent de 2017 (Annexe 5).

Ces critères simplifiés permettent de faire un diagnostic très précoce de l'affection mais nécessitent dans leur utilisation une expertise neurologique et neuroradiologique accrue compte tenu du risque de diagnostic par excès. Cette course à la précocité du diagnostic est motivée par l'hypothèse que seul un traitement précoce permettrait d'éviter les complications à long terme de la maladie.

La sclérose en plaques existe sous différentes formes cliniques, mais elle évolue généralement par épisodes de poussées –rémissions conduisant à un handicap, devenant progressivement permanent avec perte de l'autonomie. Il existe plusieurs formes évolutives de la maladie. Ainsi, la majorité des patients présentent tout d'abord une forme rémittente, caractérisée par des poussées correspondant à l'apparition d'un handicap d'intensité et de durée variable, suivies de périodes de rémissions. Après en moyenne 15 années, cette forme rémittente évolue en une forme secondairement progressive, au cours de laquelle le handicap s'accumule progressivement et les poussées s'espacent. Pour quelques patients, la maladie est primitivement progressive, avec un handicap présent dès le début de la maladie et qui s'accumule ensuite progressivement en l'absence de phénomènes inflammatoires surajoutés (Annexe 10).

Les connaissances actuelles sur la sclérose en plaques sont encore loin d'être complètes, aucun traitement curatif n'est encore disponible pour cette pathologie, mais ces dernières années ont vu le développement d'un arsenal thérapeutique élargi, qu'il s'agisse des traitements de fond, des traitements symptomatiques mais aussi à une prise en charge plus globale et pluridisciplinaire, permettant désormais de mieux contrôler l'évolution et le retentissement fonctionnel ainsi qu'un meilleur suivi des patients.

Au cours des dernières années, les études sur la sclérose en plaques ont pris une grande ampleur et ont permis la mise à disposition de plusieurs traitements de fond, ou surnommés encore traitements modificateurs de l'évolution de la sclérose en plaque (MMESP). Comme leur nom l'indique, ces derniers ne permettent pas une guérison de la sclérose en plaques mais ont pour principal objectif de réduire la fréquence des poussées, ralentir la progression de l'handicap et d'influer sur l'évolution de celle-ci.

De même, la communauté médicale dispose uniquement de corticoïdes et de plasmaphérèse lors des poussées aiguës. Parmi les traitements de fond, classés en 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} ligne, on retrouve des immunomodulateurs, des anticorps monoclonaux ainsi que des immunosuppresseurs, qui restent très coûteux.

Différentes approches ont été proposées dans la prise en charge de la sclérose en plaques :

La stratégie la plus couramment utilisée dite « d'escalade thérapeutique » a pour but de limiter au maximum les effets indésirables liés aux traitements, tout en recherchant un contrôle optimal de la maladie. Elle consiste à introduire en première intention les traitements les mieux tolérés, puis en cas d'inefficacité, de les remplacer par un traitement connu comme plus efficace, au risque d'effets indésirables plus élevés. Cette stratégie a l'avantage de favoriser les traitements les mieux tolérés et de limiter le risque iatrogène encouru par le patient. Néanmoins, elle expose les patients résistants aux premiers traitements introduits, à l'apparition de lésion neurologique connue comme corrélée à l'apparition d'un handicap à moyen terme.

La seconde approche thérapeutique sépare la prise en charge en une phase d'induction et une phase d'entretien. L'induction consiste à introduire en première intention un traitement connu comme ayant un puissant effet anti-inflammatoire, pendant une période limitée dans le temps. Une fois l'activité inflammatoire contrôlée, le traitement de fond est ensuite rétrogradé vers une molécule moins pourvoyeuse d'effets indésirables. Cette stratégie permet un contrôle rapide de l'activité inflammatoire et donc de limiter le risque d'installation d'un handicap. Toutefois, les molécules les plus efficaces sont également celles les moins bien tolérées.

La stratégie de l'escalade thérapeutique est la plus largement utilisée dans la majorité des formes de la sclérose en plaques. Néanmoins, certaines formes de sclérose en plaques présentent une activité inflammatoire d'emblée très importante ou résistante aux traitements. Ces formes sont connues comme étant associées à un risque d'handicap plus important.

Le Rituximab *Mabthera*® est un anticorps monoclonal dirigé contre la molécule CD20 des lymphocytes B dont l'indication initiale était le traitement des lymphomes. Au fil du temps, il a démontré son efficacité dans des affections neurologiques comme la sclérose en plaques, même s'il ne s'agit pas d'études de haut niveau (avec des preuves, essais cliniques randomisés...). L'implication des lymphocytes dans la physiopathologie de la sclérose en plaques en fait des cibles thérapeutiques potentielles.

La problématique de notre recherche essaye de répondre aux questions suivantes : Dans quelle mesure le Rituximab, prescrit sans autorisation de mise en marché (AMM), est efficace dans le traitement de la sclérose en plaques, et surtout dans les formes sévères ? Est-ce le Rituximab est bien toléré sur tous les plans (cliniques, biologiques) ?

L'hypothèse de notre étude suppose que le Rituximab est aussi bien efficace dans le traitement de la sclérose en plaques agressive, que les autres traitements de fond de deuxième ligne, avec une bonne tolérance globale et peu d'effets secondaires.

A travers ce travail portant sur l'étude des dossiers des patients suivis pour une sclérose en plaques au service de neurologie au CHU Mohamed VI de Marrakech sur une période de 3 ans (2019-2021), nous présentons une étude rétrospective et descriptive qui a comme objectif d'évaluer les particularités cliniques, radiologiques et évolutives des patients atteints de la sclérose en plaques, ayant nécessité la mise sous Rituximab, sur 6 mois.



MATERIELS

ET

METHODES



I. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive , concernant une série de 20 patients colligés et suivis dans le service de neurologie du CHU Mohamed VI de Marrakech sur une période de 3 ans, s'étalant de Février 2019 à Décembre 2021, atteints d'une sclérose en plaques ayant eu recours à un traitement par Rituximab durant au moins 6 mois.

II. Population cible :

1. Critères d'inclusion :

Après l'analyse de tous les dossiers classés « SEP » dans les registres d'hospitalisation , nous avons retenu uniquement les patients dont le diagnostic et le suivi ont été faits au sein du service.

Cela inclu tous les patients dont le diagnostic correspondait aux critères diagnostiques cliniques et paracliniques de Mc Donald et al. (2017) (Annexe 5).

Tous nos patients ont bénéficié d'au moins une IRM et d'une ponction lombaire avec recherche d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines, ainsi que d'un bilan biologique systématique (un bilan inflammatoire , un bilan immunologique , des sérologies TPHA, VDRL, et HIV et un examen ophtalmologique).

La série des patients étudiée a bénéficié d'une introduction d'un traitement par Rituximab motivé par plusieurs paramètres que nous allons détailler.

2. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de cette étude :

- Les malades dont le diagnostic de la sclérose en plaques est incertain.

- L'absence de données cliniques et radiologiques (IRM) disponibles avant et après l'introduction du Rituximab.
- Un suivi clinique après traitement par Rituximab inférieur à 6 mois.

3. Variables étudiées :

- Données épidémiologiques.
- Renseignements cliniques.
- Données paracliniques.
- Données thérapeutiques.
- Evolution.
- Tolérance au traitement.

III. Recueil de données :

Une fiche d'exploitation (Annexe 1) réalisée à cet effet a permis la collecte des différentes données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives à partir des dossiers des malades, des données du suivi en consultation et en convoquant les patients afin d'avoir un recul assez significatif.

IV. Analyse statistique :

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du Microsoft Office Excel 2019.

Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentages et les variables quantitatives ont été exprimées par les moyennes et les limites.

Afin de comparer nos résultats avec ceux de la littérature, nous avons procédé à une recherche bibliographique, à l'analyse de thèses et à l'étude des ouvrages de neurologie en matière de sclérose en plaques.

V. Critères d'évaluation :

1. Evaluation clinique :

La visite initiale (M0) correspondait au jour de la première prescription du traitement . Puis, les patients étaient évalués mensuellement à chaque consultation de suivi , puis, à 6 mois (M6). Le paramètre d'efficacité clinique utilisé était le nombre de poussées à 6 mois de traitement. Le score EDSS (Kurtzke, 1983) était recueilli à 6 mois de traitement (en dehors d'une poussée) pour évaluer le degré de l'handicap. La progression de l'handicap était définie par une augmentation du score EDSS supérieure ou égale à 1 chez les patients ayant un score initial inférieur ou égal à 5,5 ou une augmentation du score EDSS de 0,5 si le score initial était supérieur à 5,5, selon la définition recommandée par l'agence de médecine européenne.

2. Evaluation radiologique :

A 6 mois de traitement, une IRM cérébrale était réalisée avec les séquences T1, T2, FLAIR, T1 avec injection de gadolinium , dans le centre habituel du patient pour une meilleure comparabilité avec les imageries précédentes . Celles-ci étaient comparées à la dernière IRM cérébrale . Nous nous assurons de la stabilité ou de la variation de la charge lésionnelle en séquence FLAIR et nous la notons s'il existait ou non une prise de contraste.

VI. Ethique :

L'analyse des dossiers de manière rétrospective ne nécessite pas un consentement du patient, et ce type de travail ne demande pas de soumission formelle à une commission d'éthique.

Cependant, pour respecter le secret médical, on a gardé l'anonymat dans les fiches d'exploitation.



RESULTATS

ET

ANALYSE



I. Aspects épidémiologiques :

1. L'âge :

L'âge moyen des patients au moment du diagnostic était de 29,6 ans avec un âge minimal de 18 ans et un âge maximal de 44 ans.

La répartition des patients par tranches d'âge de 8 ans a montré que 45% de l'ensemble des patients avaient entre 27 ans et 35 ans, les patients ayant plus de 35 ans étaient les moins représentés

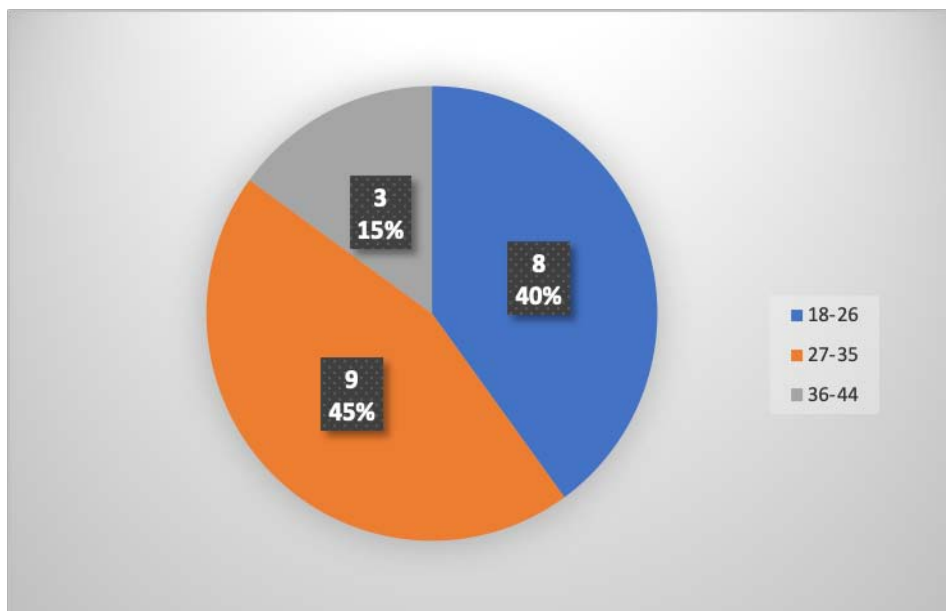


Figure 1 : Répartition des patients selon l'âge du diagnostic par tranches d'âge

2. Sexe :

L'analyse des résultats montrait une nette prédominance féminine: 15 femmes \ 5 hommes soit 75% de femmes et 25% d'hommes. Le sex-ratio femme/homme était de 3.

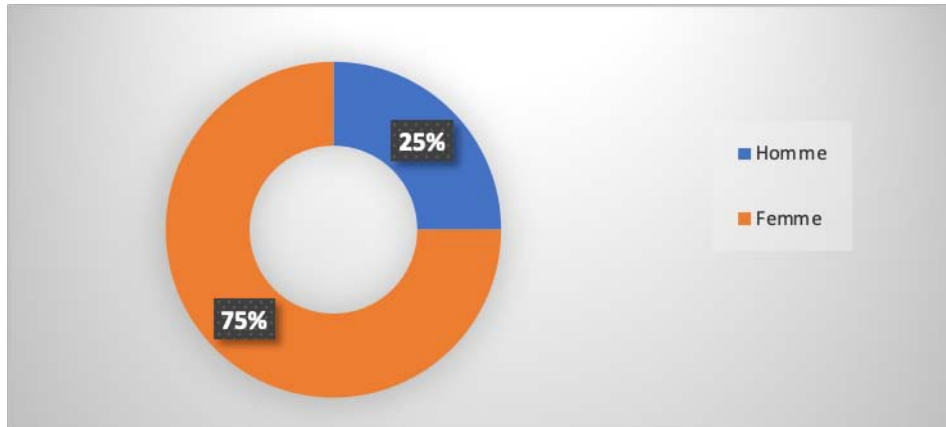


Figure 2 : Répartition selon le sexe.

II. Antécédents :

L'anamnèse a pu relever différents types d'antécédents médicaux ; ainsi :

- 1 patient parmi 20 (5%) avait un antécédent de diabète insipide
- Un seul patient (5%) avait une gastrite.
- Un seul patient (5%) avait une anémie ferriprive.
- 1 cas d'aphtoses buccales à répétition (5%).
- Un antécédent chirurgical de cholecystectomie a été retrouvé chez 1 patient (5%).
- La consommation du tabac a été retrouvée chez 1 patient (5%).

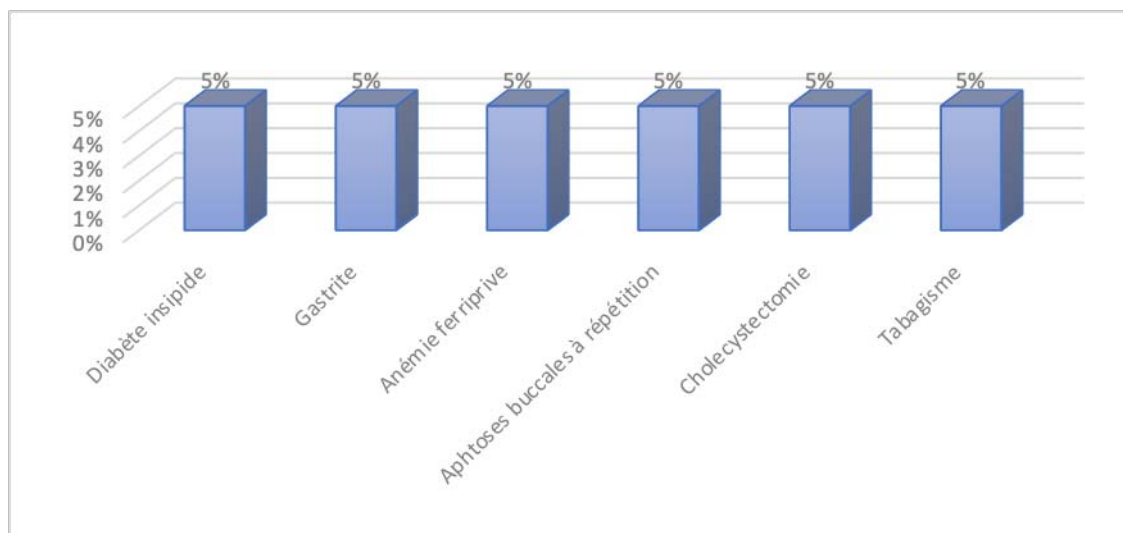


Figure 3 : Les antécédents médico-chirurgicaux.

III. Etude clinique :

1. Le premier épisode neurologique

1.1. Age :

L'âge moyen du début des symptômes dans notre série était de 27,5 ans avec des valeurs extrêmes allant de 17 à 44 ans.

Le début des troubles s'est manifesté chez 8 patients (40%) avant l'âge de 26 ans, chez 9 patients (45%) entre 26 et 34 ans et chez 3 patients (15%) au-delà de 35 ans.

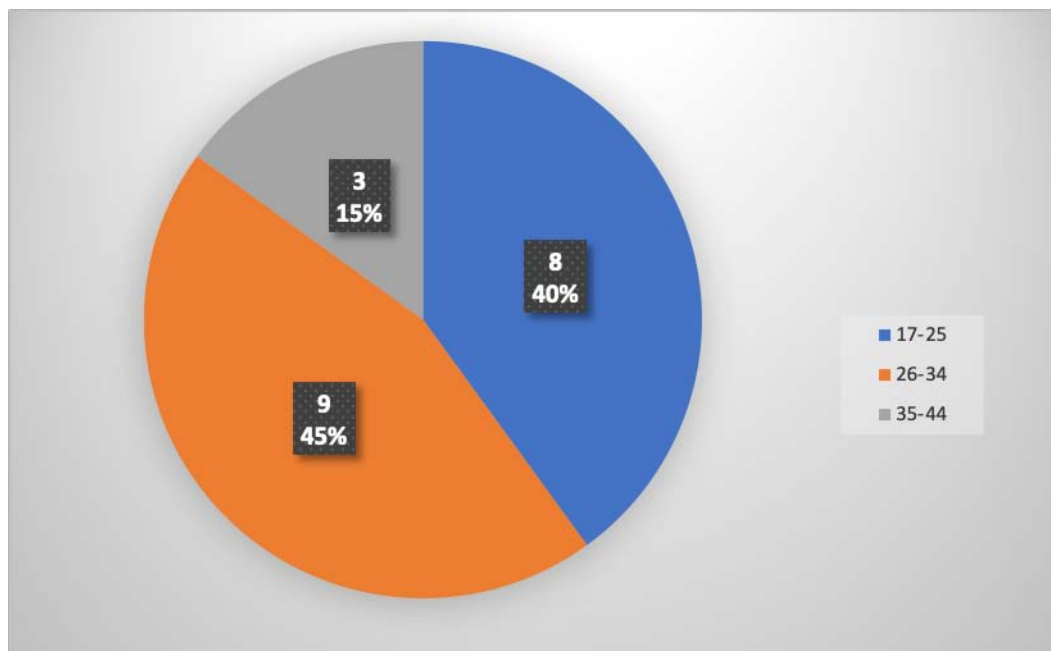


Figure 4 : Répartition des patients selon l'âge du premier épisode neurologique par tranches d'âge

1.2. Symptômes révélateurs :

Dans notre série, les signes fonctionnels révélateurs étaient polymorphes et principalement dominés par les troubles moteurs (représentés sous forme d'hémi-parésie dans 30% des cas, de para-parésie dans 25% des cas, tétraparésie dans 10% des cas, de mono-parésie dans 5% des cas et d'hémiplégie dans 5% des cas) qu'on retrouvait chez 90% des patients, suivis

par les troubles sensitifs notés chez 45% des patients (représentés par les douleurs, les paresthésies et les décharges électriques), ainsi que les troubles visuels à type de baisse de l'acuité visuelle et de brouillard visuel, notés chez 45% des patients.

L'atteinte cérébelleuse est notée dans 40% des cas (vertiges, troubles de la marche et de l'équilibre).

Les troubles sphinctériens (miction impérieuse, incontinence urinaire, dysurie, rétention urinaire, constipation, incontinence anale) sont retrouvés dans 40% des cas.

L'atteinte des nerfs crâniens à type de diplopie, strabisme, de paralysie faciale, et de nystagmus est retrouvée dans 35% des cas.

D'autres signes cliniques sont retrouvés : à type de dysarthrie (5 malades), mouvements anormaux (2 malades), et d'altération des fonctions supérieures (un seul malade).

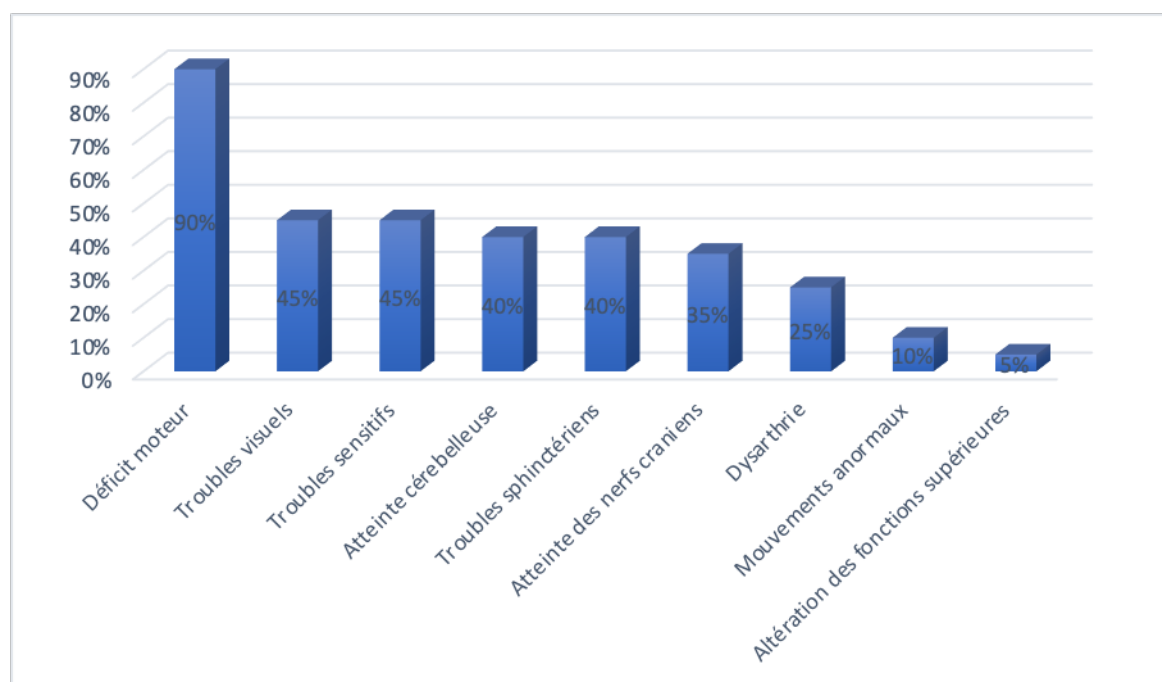


Figure 5 : Les signes fonctionnels révélateurs

2. Les signes cliniques avant le début du traitement par Rituximab :

Les signes fonctionnels rapportés par les patients lors de l'épisode neurologique précédant l'introduction du Rituximab sont dominés par les déficits moteurs, qui étaient observés chez 18 patients (90%), les troubles visuels chez 9 patients (45%), l'atteinte cérébelleuse a été observée chez 9 patients (45%), 8 patients (40%) avaient des troubles sphinctériens et une atteinte des nerfs crâniens a été observée chez 5 patients (25%).

Tableau I : Les signes fonctionnels :

Signes	Nombre de cas	Pourcentage
Déficits moteurs	18	90%
Troubles visuels	9	45%
Troubles sensitifs	5	25%
Atteinte cérébelleuse	9	45%
Troubles sphinctériens	8	40%
Atteinte des nerfs crâniens	5	25%
Autres	9	45%

3. Regroupement syndromique :

Les signes cliniques étaient dominés par les signes pyramidaux notés dans 90% des cas.

L'atteinte médullaire venait au deuxième plan puisqu'elle était notée dans 45% des cas.

Le syndrome cérébelleux était présent dans 40% des cas, la névrite optique rétrobulbaire (NORB) dans 35% des cas, le syndrome vestibulaire ainsi que le syndrome ataxo-spasmodique étaient notés dans 5% des cas.

L'association de plusieurs syndromes a été retrouvée dans 75% des cas, témoignant de l'atteinte multifocale lors de la SEP.

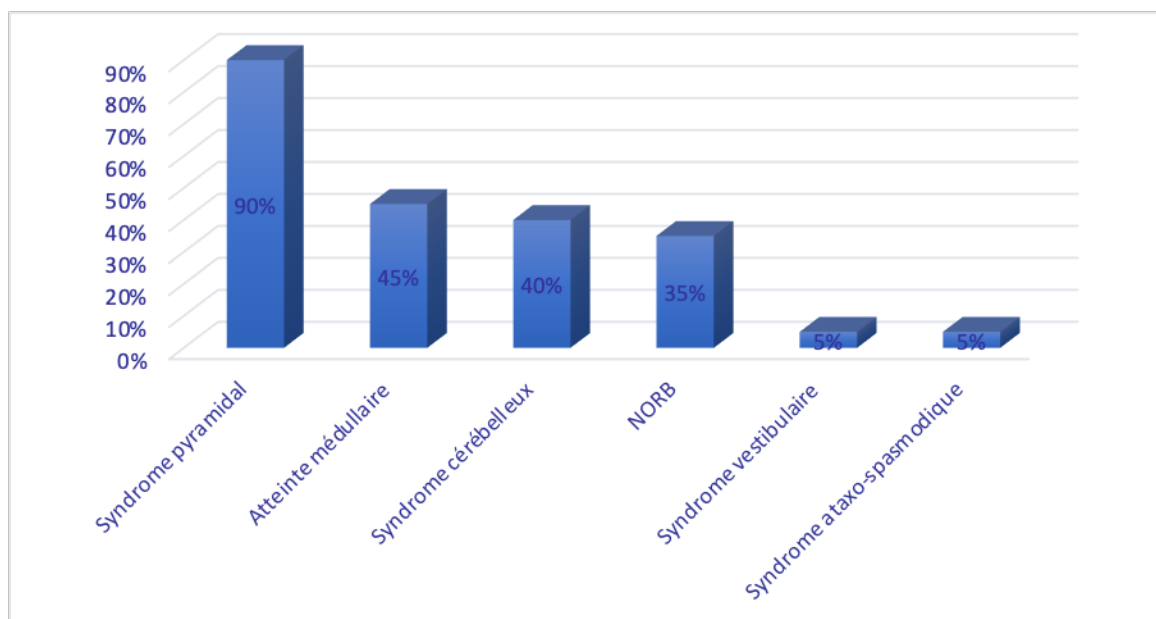


Figure 6 : Ré partition des patients en fonction des formes syndromiques.

4. Les formes cliniques :

16 patients parmi 20 avaient une forme rémittente-récurrente (80% des cas). Une forme primaire progressive était observée chez 2 patients (10% des cas). 2 patients présentaient une forme secondairement progressive (10% des cas).

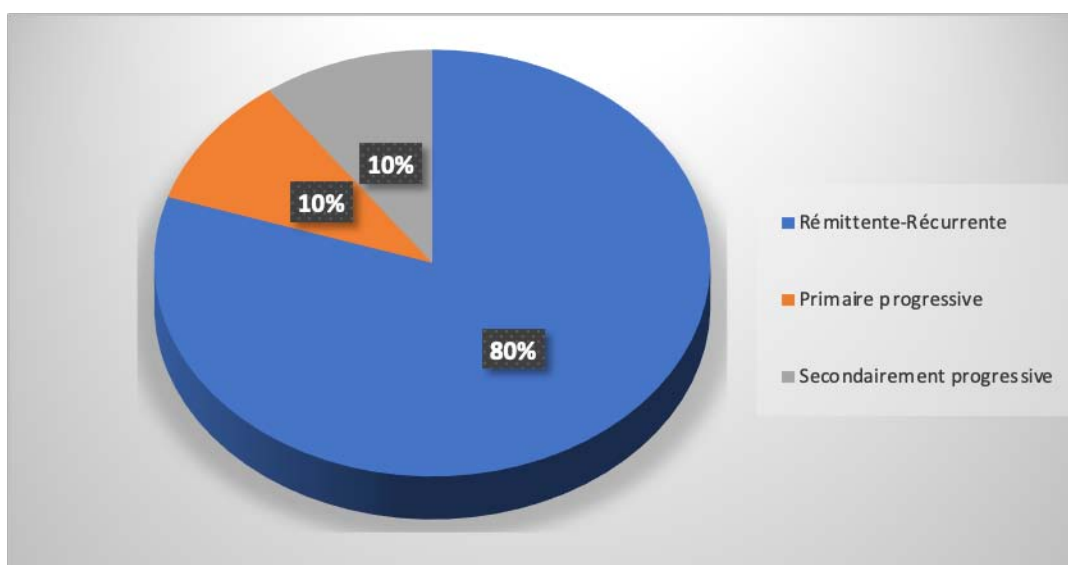


Figure 7 : Ré partition des formes cliniques.

5. Nombre de poussées avant le début du traitement par Rituximab :

Le nombre moyen de poussées chez les 20 patients suivis dans notre étude avant l'instauration du traitement par Rituximab était 2,7, avec des valeurs extrêmes allant d'une poussée à 5 poussées.

6. Degré du handicap EDSS au début du traitement par Rituximab :

L'EDSS moyen chez les 20 patients suivis avant l'introduction du traitement par Rituximab était 5, avec des valeurs extrêmes allant d'un EDSS 2.5 à 9.

IV. Aspects para-cliniques :

1. L'IRM :

Tous les patients ont bénéficié d'une IRM du névraxe au moment du diagnostic, et certains parmi eux durant leur suivi. Toutes ces IRM remplissaient les critères de dissémination temporo-spatiale.

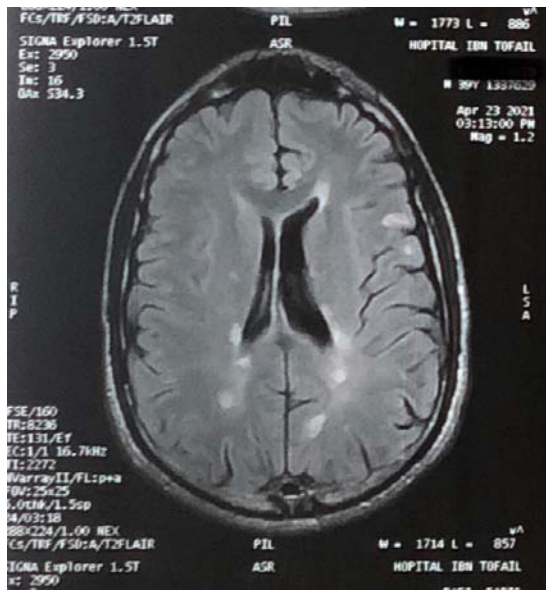
Les lésions apparaissaient sous la forme d'hyper signaux sur les séquences pondérées en T2, Elles pouvaient être arrondies ou ovales. Leur diamètre variait de quelques millimètres à quelques centimètres (formes pseudo-tumorales). Elles pouvaient aussi confluer et sont alors irrégulières. Certaines lésions apparaissaient sous la forme d'hyposignaux sur les séquences pondérées en T1. La prise de contraste des lésions était notée dans 55% des cas.

La charge lésionnelle était importante dans 75% des cas, et moyenne dans 5% des cas.

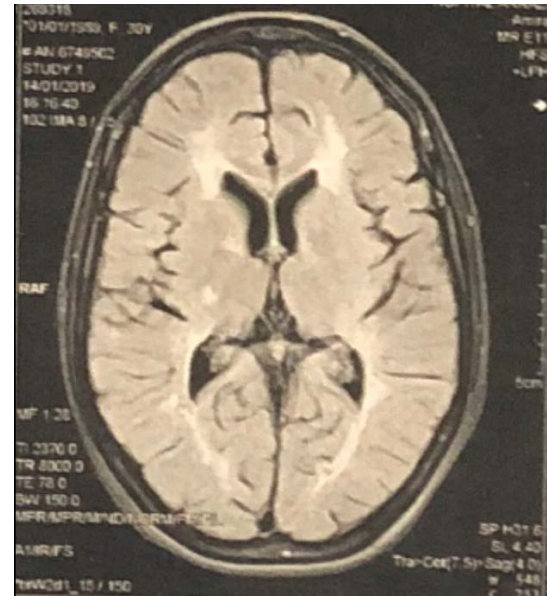
La localisation des lésions en sus-tentorial était systématique (100% des cas), suivie de la localisation sous-tentorielle (65% des cas). Enfin la moelle épinière était touchée dans 60% des cas.

L'atrophie cérébrale était notée chez 7 patients (35% des cas).

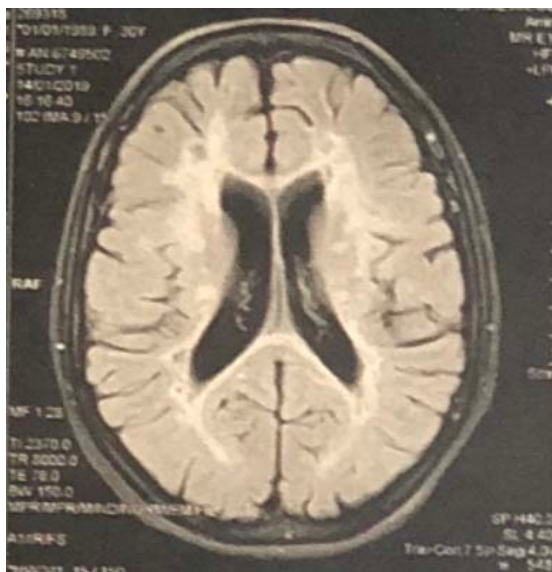
Quelques images d'IRM de nos propres patients :



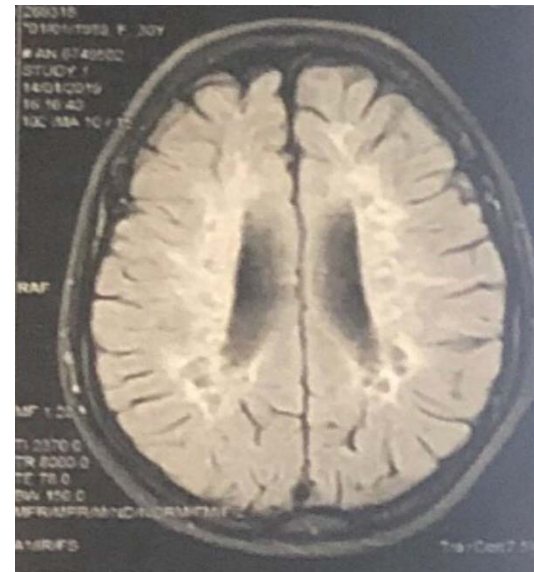
a)



b)



c)



d)

Figure 8 : a, b, c et d : Coupes axiales en séquence FLAIR en sus-tentorial montrant de multiples lésions nodulaires sous corticales et pé riventriculaires confluentes bilatérales et asymétriques en hypersignal.

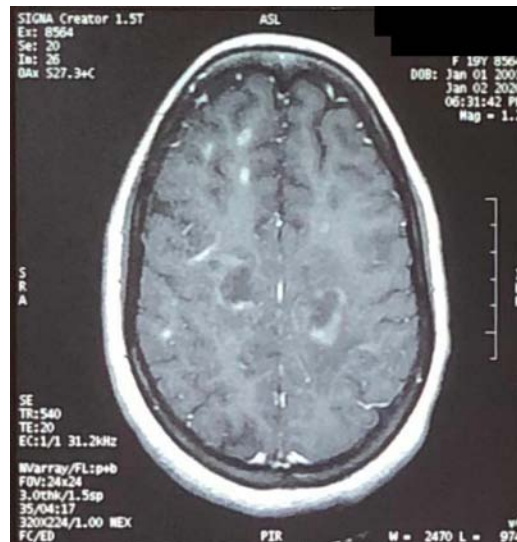
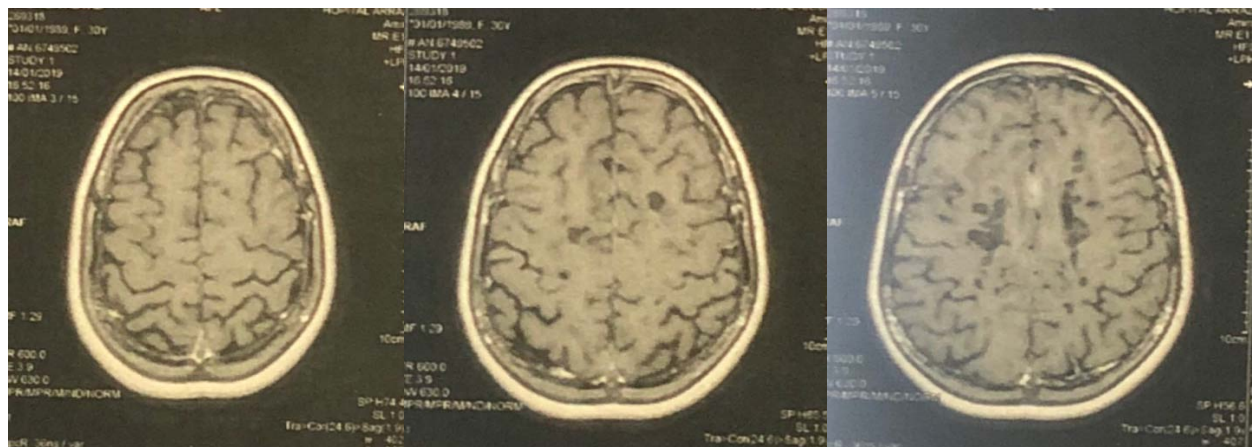


Figure 9 : Coupe axiale en T1 avec injection du gadolinium, en sus-tentorial montrant de multiples lésions nodulaires sous corticales bilatérales rehaussées par le produit de contraste



a)

b)

c)

Figure 10 : a, b et c : Coupes axiales en T1, en sus-tentorial montrant de multiples lésions en hyposignal (trous noirs).

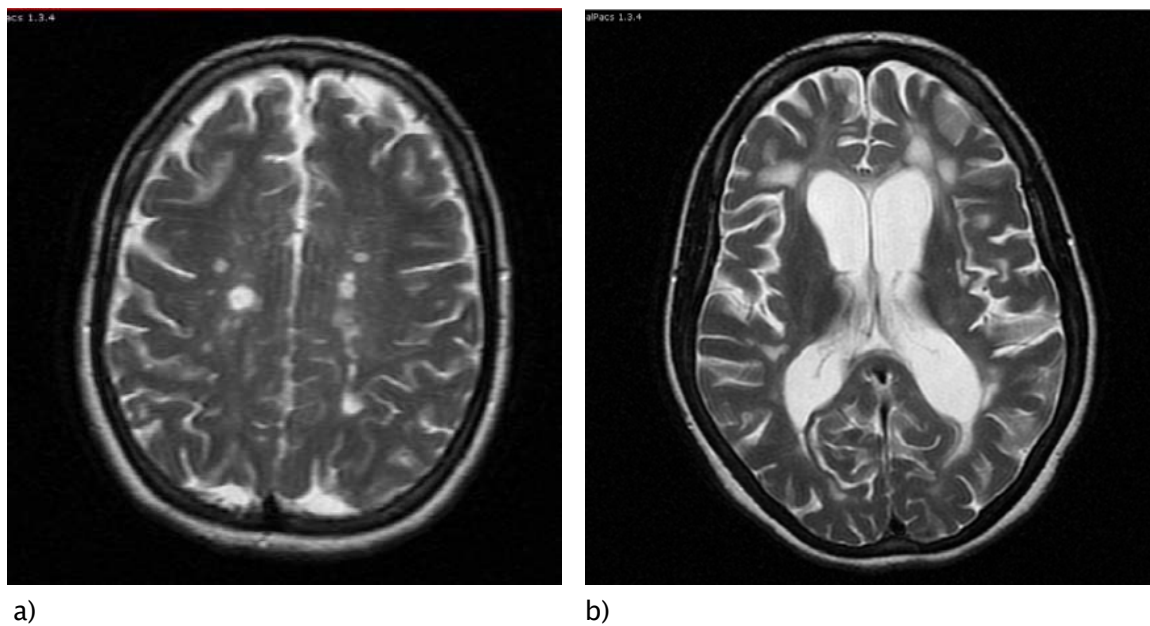


Figure 11 : a et b : Coupes axiales en séquences T2 montrant des des lésions en hypersignal pé riventriculaires bilatéraux et asymétriques, ovulaires du centre semi-oval.

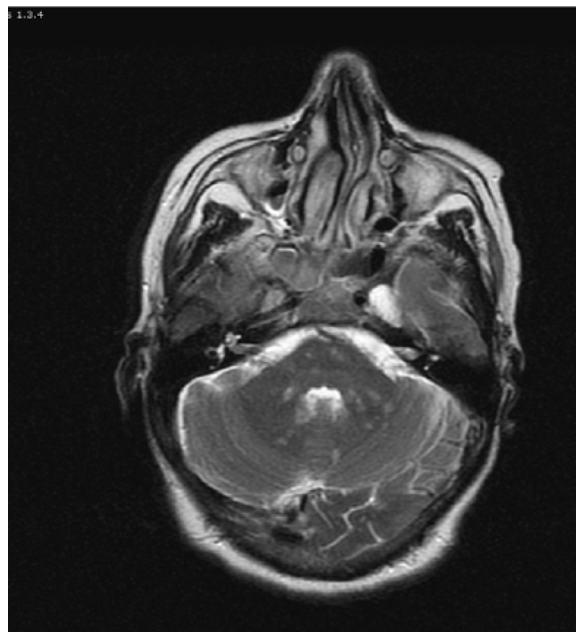


Figure 12 : Coupe axiale en séquence T2, montrant des lésions punctiformes intéressant les pédoncules cérébelleux en hypersignal.



Figure 13 : Coupe axiale en séquence FLAIR montrant des multiples lésions ovales volumineuses en hypersignal bilatérales et asymétriques de la substance blanche périventriculaire (SEP pseudo-tumorale).

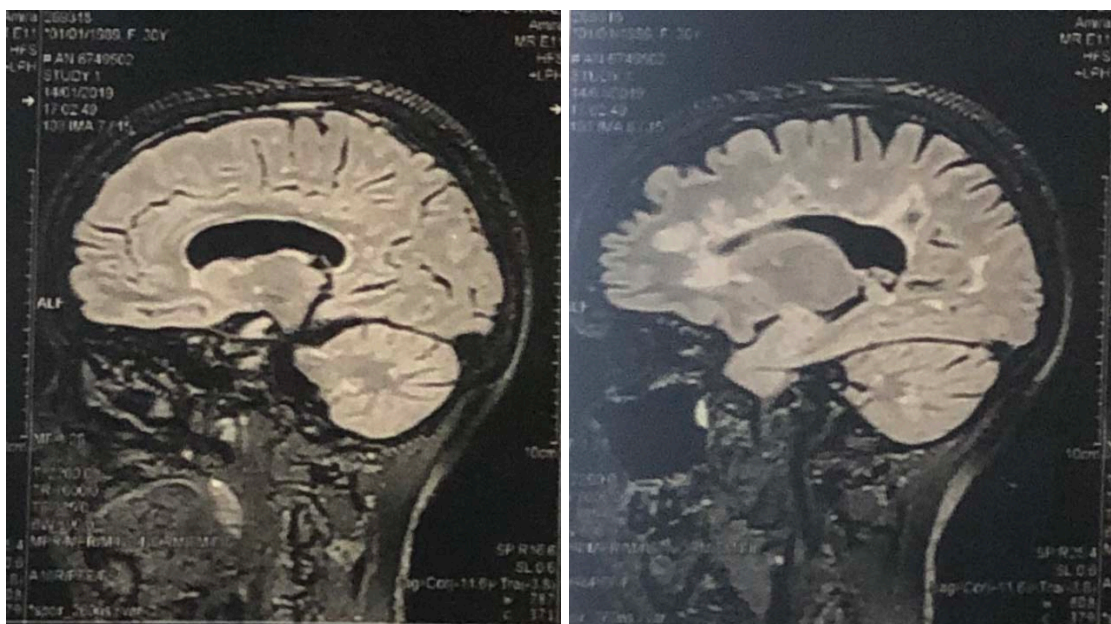


Figure 14 : a et b : Coupes sagittales en séquence FLAIR montrant des multiples lésions au dépend du corps calleux et le centre semi-ovale avec une légère atrophie corticale.



Figure 15 : Coupe sagittale médiane médullaire cervicale en séquence T1 injecté qui montre une plaque de démyélinisation au niveau du cordon postérieur en regard de C6 avec prise de contraste.

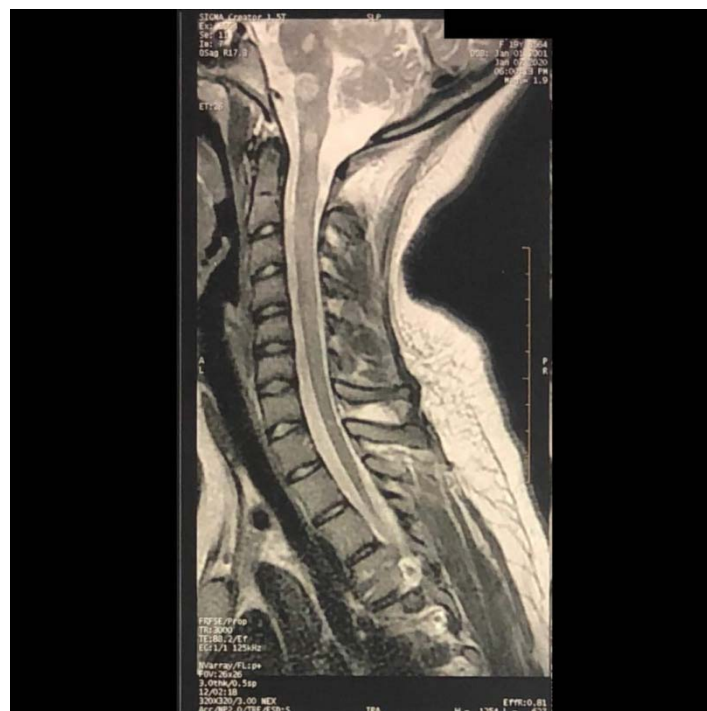


Figure 16 : Coupe sagittale médullaire prenant le tronc cérébral, en séquence T2 montrant de multiples plaques de démyélinisation.

2. Ponction lombaire et étude du LCR

Tous les patients avaient bénéficié d'une ponction lombaire avec étude cytochimique et électrophorèse des protéines. La PL était anormale chez 11 patients soit 55% des cas, révélant la présence d'une réaction inflammatoire intrathécale (présence de bandes oligoclonales (BOC)), et normale chez 9 patients soit 45% des cas.

3. Potentiels évocés visuels

Les potentiels évocés visuels (PEV) ont été réalisés chez 4/20 patients. Des anomalies ont été retrouvées dans 20% des cas, à type de démyélinisation et d'allongement de P100.

V. Traitement :

1. Traitement de première intention

Parmi les traitements proposés en première intention, on trouvait :

- Azathioprine *Imurel*®.
- Double Bolus Méthylprednisolone-Cyclophosphamide *Solumedrol-Endoxan*®.
- Rituximab *Mabthera*®.

Au total, 3 patients ont bénéficié d' *Imurel*®, 3 patients étaient sous double Bolus *Solumedrol-Endoxan*® et 14 patients ont été mis sous *Mabthera*® en première intention devant les poussées agressives et la surcharge lésionnelle à l'IRM.

2. Les causes de changement du traitement de première intention

Au cours de l'évolution, 6 patients (30% des cas) ont changé de traitement :

- 4 cas à cause de la persistance des poussées et de l'augmentation de la charge lésionnelle à l'IRM (20% des cas).
- 2 cas suite au passage de la forme rémittente à la forme secondairement progressive (10% des cas).

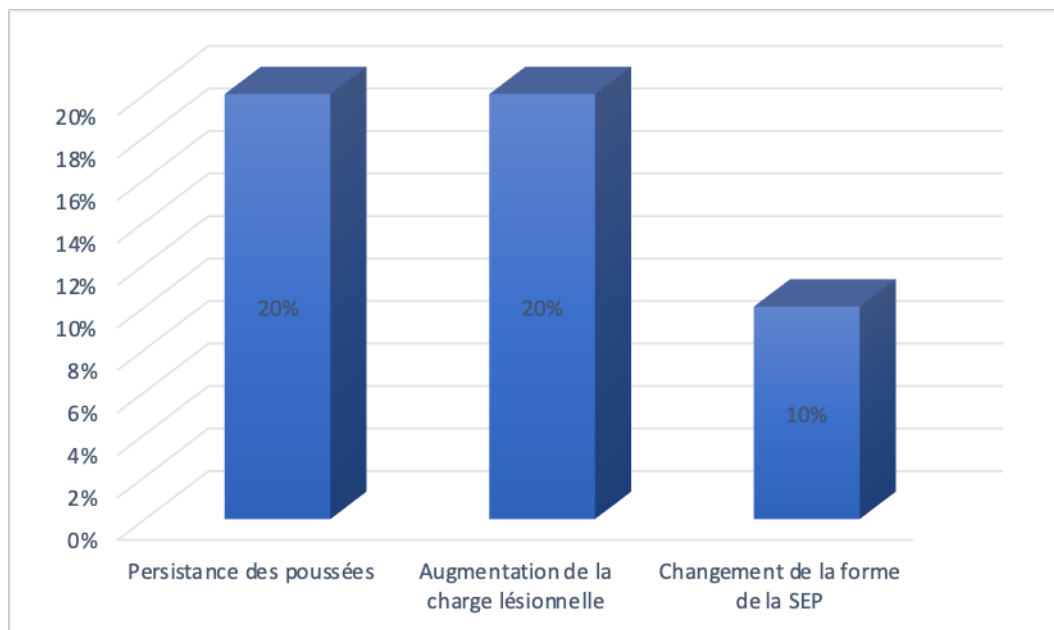


Figure 17 : Motifs de changement du traitement de première intention.

3. Evolution de la maladie sous Rituximab :

3.1. Efficacité clinique :

a. Nombre de poussées à 6 mois de traitement :

Le nombre moyen de poussées chez les 20 patients suivis dans notre étude après l'instauration du traitement par Rituximab était 0,1, avec des valeurs extrêmes allant d'aucune poussée à une poussée durant 6 mois. Il existait une réduction significative du nombre de poussées à 6 mois de 96,29%.

b. Type de poussées :

Au cours de l'évolution de la maladie sous Rituximab, une poussée à type de déficit moteur (syndrome tétapyramidal) a été notée chez un patient (5% des cas). Une atteinte des nerfs craniens (ophtalmoplégie internucléaire) a été observée chez un patient (5% des cas). Un patient avait présenté des troubles psychiatriques : agitation, logorrhée, hallucinations et insomnie (5% des cas).

c. Le score EDSS :

L'EDSS moyen à l'introduction du traitement chez les 20 patients traités était 5 et de 2,5 à 6 mois du traitement. La moyenne de variation de l'EDSS était de 50% objectivant une diminution du score du handicap à 6 mois du traitement. En effet, un patient (5% des cas) avait une progression du handicap (EDSS est passé de 4,5 à 5,5 après 6 mois du traitement).

3.2. Efficacité radiologique :

L'activité inflammatoire radiologique était évaluée par la présence de prise de contraste et par la variation de la charge lésionnelle. Les patients qui ont poursuivi le traitement par Rituximab pendant 6 mois et qui avaient bénéficié d'une IRM cérébrale avant l'introduction du traitement étaient au nombre de 20. Il y avait 5 données manquantes sur les IRM cérébrales à 6 mois. Ces dernières étaient prévues ultérieurement. Nous avons donc analysé seulement 15 IRM cérébrales. 11 patients sur 15, soit 73,33%, présentaient une réduction de la charge lésionnelle à l'IRM à 6 mois de traitement. 3 patients sur 15, soit 20%, présentaient une stabilité de leur imagerie à 6 mois de traitement. Un patient sur 15 présentait une augmentation de la charge lésionnelle soit 6,66%.

Parmi les patients naïfs de traitement, 7/10 avaient une prise de contraste avant le début du traitement contre une absence de prise de contraste sur l'IRM de contrôle de tout le groupe à 6 mois.

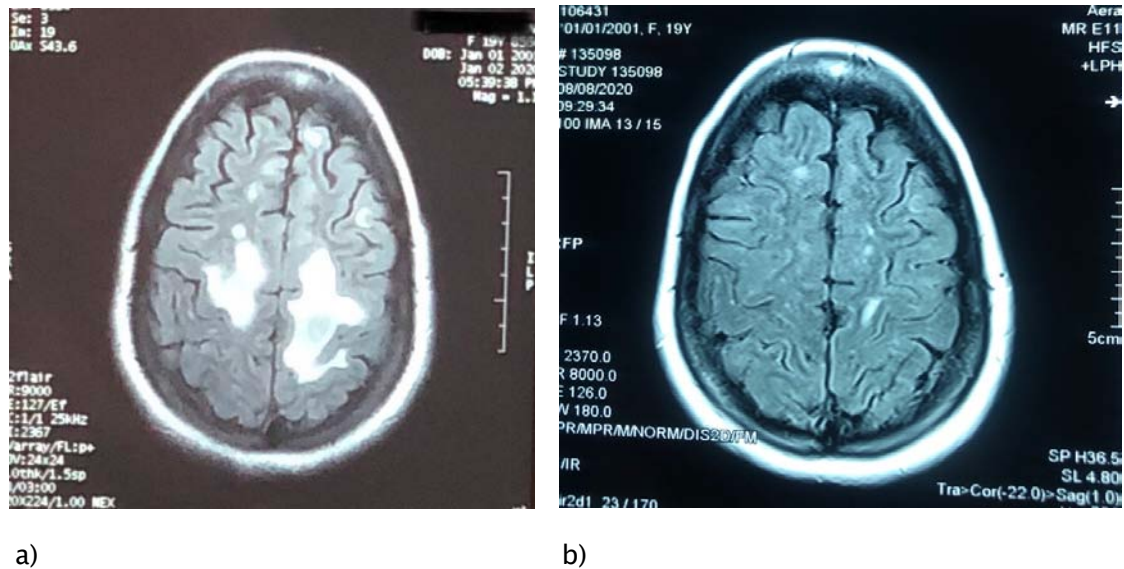


Figure 18 : a et b : Coupes axiales en sé quenceFLAIR montrant une diminution de la charge lésionnelle après 6 mois, chez une patiente âgée de 19 ans, mise sous Rituximab.

[a] :M0, b) :M6]

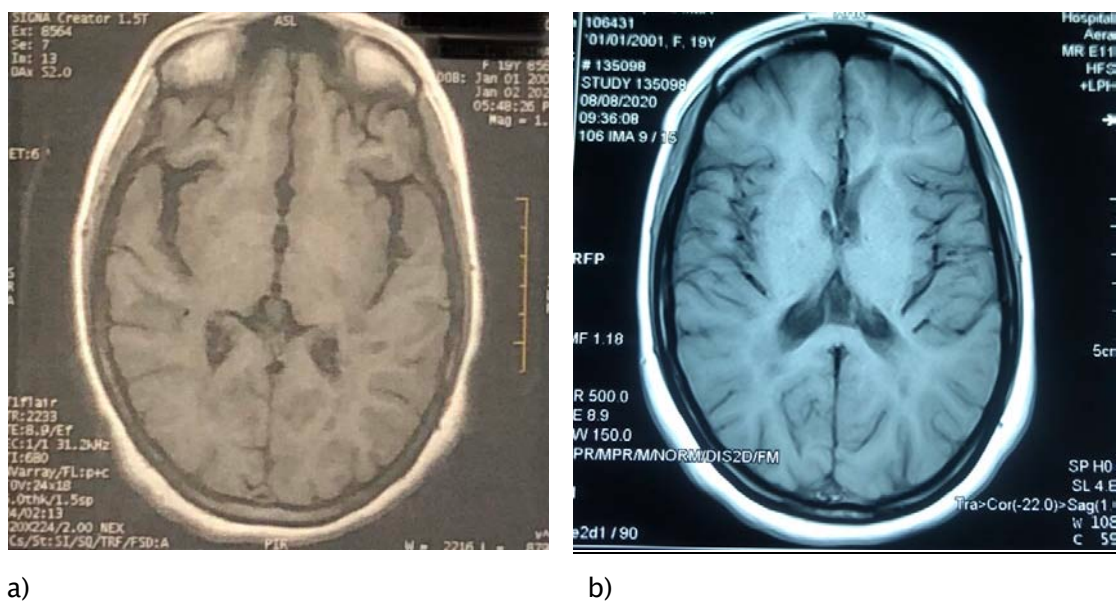


Figure 19 : a et b : Coupes axiales en sé quenceT1 montrant une diminution de la charge lésionnelle chez la même patiente, après 6 mois sous Rituximab.

[a] :M0, b) :M6]

3.3. Tolérance / Effets indésirables :

a. La tolérance globale :

Aucun effet secondaire n'a été signalé chez aucun patient, notamment aucun décès n'a été déclaré, pas de notion d'infections, ni de fausses couches, ni de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP), ni autre signe clinique, durant 6 mois de traitement sous Rituximab.

b. La tolérance biologique :

Aucun effet secondaire biologique n'a été signalé chez aucun patient, notamment pas de lymphopénie, ni de neutropénie, ni autre signe, durant 6 mois de traitement sous Rituximab.

c. Arrêt de traitement :

Aucun patient à ce jour n'a eu à arrêter son traitement, tous poursuivent leur traitement : Rituximab *Mabthera*®.



DISCUSSION



I. Fréquence :

On compte à près 2.3 millions de personnes dans le monde atteintes de la sclérose en plaques. Sa répartition dans le monde n'est pas uniforme avec une prévalence qui décroît schématiquement, en fonction d'un gradient nord-sud dans l'hémisphère nord et du sud au nord dans l'hémisphère sud. Le nombre de cas de sclérose en plaques est plus important dans les pays caucasiens de niveau socio-économique élevé

Le Maroc fait partie des pays de fréquence modérée de 6.000 à 8.000 personnes atteintes, dont uniquement 2.000 suivent un traitement. Le taux de prévalence au Maroc est de 20 cas par 100.000 habitants.

Selon Kurtzke, la prévalence de la sclérose en plaques décroît dans chaque hémisphère lorsqu'on s'approche de l'équateur. Kurtzke identifie trois zones :

- **Zone de forte prévalence**(dite à haut risque, $> 30/100.000$) se situant au-dessus de 40° de latitude nord et 30° de latitude sud : nord de l'Europe, des Etats-Unis et du Canada, et sud de l'Australie et de la Nouvelle-Zélande
- **Zone de moyenne prévalence** ($5-30/100.000$) englobant le sud de l'Europe et le pourtour méditerranéen ainsi que le sud des Etats-Unis et le nord de l'Australie.
- **Zone de faible prévalence** ($<5/100.000$) plus au sud : Asie, Amérique du Sud, Afrique noire).

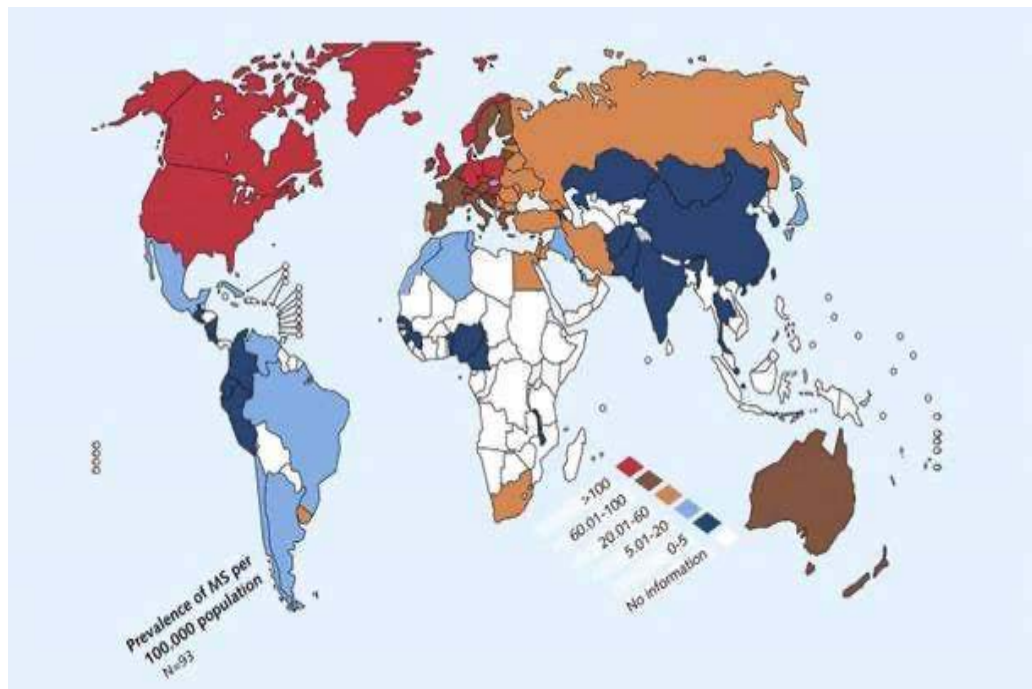


Figure 20 : Prévalence de la sclérose en plaques dans le monde (3).

Cette répartition hétérogène de la maladie existe aussi à l'intérieur de différents pays où un gradient de latitude est également mis en évidence. En Europe en particulier, un gradient de prévalence nord-sud a été décrit pour la distribution de la maladie : élevé dans le nord, bas dans le sud.

Exemple de la France dont la sclérose en plaques est plus représentée dans le nord de la France que dans le sud-ouest (Annexe 8).

II. Epidémiologie :

1. Répartition selon l'âge

La sclérose en plaques est une maladie du sujet jeune, l'âge moyen au moment du diagnostic dans notre série était de 29,6 ans, de 49,9 ans en France selon Vukusic (2007) (résultat fondé sur la base de données informatisée du système d'assurance maladie des agriculteurs nationaux ("Mutualité Sociale Agricole")) (4) et de 43 ans $\pm$ 10,9 en Italie (2011) (5).

Vers 30 ans selon Confavreux (1980) (6), 34,5 ans selon Bernet-Bernady (2000) (7) et 30,7 ans selon Coustans (2000) (8).

Tableau II : Tableau comparatif des âges moyens du diagnostic selon différentes séries:

Auteur	Confavreux	Bernet-Bernady	Coustans	Ammar	Abbad (Maroc)	Notre série
Age moyen du Diagnostic	30 ans	34,5 ans	30,7 ans	38,9 ans	38,8 ans	29,6 ans

A l'instar des données de la littérature, les patients de notre série ayant un âge au moment de diagnostic entre 27 et 35 ans étaient majoritaires; ils représentaient 45% versus 70% dans la série de Vermersch (2000) (9).

L'âge moyen de début des symptômes dans notre série était de 27,5 ans, les études rapportaient des résultats très hétérogènes difficilement comparables avec un âge de début variant de 23 à 40 ans, 23 ans pour Al Zemmouri au Maroc, entre 36 et 40 ans pour Aniba au Maroc, 28 ans $\pm$ 8 pour Ait Benhaddou et al, 31,2 ans pour Ben Hamida en Tunisie, 24 ans pour Draï en Algérie et 29,01 ans $\pm$ 7,11 pour Bedrane aussi en Algérie (10), (11), (12), (13), (14) et (15).

Dans le reste du monde, les différentes séries trouvaient un âge de début moyen compris entre 26,6 et 30 ans (16), (17) et (18).

Tableau III: Comparaison de l'âge de début avec la littérature

Pays	Etude	Age moyen de début (années)
Maroc :	Ahniba et al (2004)	$36 \pm 40,2$
	Ait Benhaddou et al (2011)	28 ± 8
	Belkheribchia et al (2011)	29,6
	Abbad (2012)	32,1
	Notre série	27,5
Tunisie :	Ammar et coll (2006)	$32,4 \pm 10,1$
	Gouider et al (2011)	$30,2 \pm 9$
Algerie :	Drai et al (2005)	$28,5 \pm 8,8$
	Bedrane –Barka Zahira (2013)	29.23 ± 7.55
Liban :	Yamout et al (2008)	$30,2 \pm 10,2$
Jordanie :	Al Salem et al (2006)	$29.3 \pm 9,6$
	Sahraian et al (2010)	$27.24 \pm 8,32$
Emirates arabes :	Inshasi et al (2011)	26.66 ± 6.6
Arabie Saoudite :	Al Deeb (2009)	30
France :	Debouverie (2007)	$29,9 \pm 9,8$
	Jeanin et al (2007)	29,5
Angleterre :	Tremlett et al (2006)	$30,6 \pm 10,0$

L'âge du diagnostic renseigne sur le délai diagnostique . Ce délai qui sépare les premiers signes de la maladie et la prise en charge hospitalière . Il est souvent reconnu comme facteur pronostique. C'est un paramètre qui dépend de la qualité du système médical mais aussi des facteurs culturels et socioéconomiques en place

Au Maghreb, Ben Hamida retrouvait un délai de 4,5 ans et Aniba un délai de 1 à 5 ans (11) et (12). Ce délai était de l'ordre de 2,1 ans [1 mois– 9 ans] pour notre population.

2. Répartition selon le sexe

La répartition de nos patients selon le sexe a mis en évidence une nette prédominance féminine avec 75% de femmes contre 25% d'hommes ce qui correspondait à un sex-ratio de 3. Plus de femmes présentaient des formes sévères, nécessitant le recours au Rituximab . Cette

pré dominance du sexe féminin est retrouvée dans la littérature : dans une série française (n=200), le sex-ratio était de 2,3 (7). Dans les populations arabes du moyen orient, il est compris entre 1 et 3 (19), 1,8 pour Draï (14) et 1,87 pour Bedrane en Algérie (15). Au Maroc, en 2004, on avait trouvé un rapport égal à 2 (13).

Dans les pays arabes, en particulier le Liban (20), et la Jordanie (21), le sexe féminin était particulièrement plus atteint, confirmant l'hypothèse d'une prédisposition génétique associée à un facteur environnemental favorisant ainsi la survenue de la sclérose en plaques. Le même résultat était remarqué dans les études faites sur la population maghrébine vivant en France (22) et (23).

La première étude publiée sur le sexe dans la sclérose en plaques avait objectivé une tendance de la maladie à se présenter avec un sex-ratio égal à 1 avant l'âge de 12 ans, et d'une prépondérance féminine par la suite atteignant 2 femmes /1 homme (24). Au cours des dernières années, cette tendance a été observée par le Groupe d'étude KIDSEP, avec un rapport femme-homme de 1,2/1 chez les patients de moins de 10 ans, qui a augmenté à 1,8/1 après l'âge de 10 ans (25).

Toutefois, dans un rapport par le Groupe d'étude neurologique KIDMUS, il y avait déjà une prépondérance féminine dans près de 70% pour les patients âgés de moins de 12 ans, contre près de 75% pour ceux âgés de plus de 12 ans (26).

Actuellement, il est prouvé mondialement que la sclérose en plaques est plus fréquente chez la femme que chez l'homme (27). Cependant, au cours des 100 dernières années, le sex-ratio femme /homme avait nettement augmenté (28), suggérant ainsi une augmentation significative de la sclérose en plaques chez la femme. Ainsi, les femmes sont plus susceptibles que les hommes de développer la maladie après un seul épisode de névrite optique.

Tableau IV: Comparaison du sex-ratio avec les études faites

Pays	Etude	Sex-ratio F/H
Maroc :	Ahniba et al (2004)	2
	Ait Benhaddou et al (2011)	2,1
	Belkheribchia et al (2011)	2,03
	Notre série	3
Algérie :	Drai et al (2005)	1,8
	Drai et al (2012)	1,9
	Berdane (2013)	1,87
Tunisie :	Ammar et al (2006)	1,49
	Gouider et al(2011)	2
Jordanie :	El salem (2006)	2,5
	Saharain (2010)	3,12
Liban :	Yamout et al (2008)	1,8
Iran :	Sahraian et al (2010)	2,6
Emirates arabes :	Inshasi et al (2011)	2.85
Arabie saoudite :	Al Deeb (2009)	2
Qatar :	Deleu et al (2012)	1,3
France :	Bernet-Bernady (2000)	2
	Debouverie (2007)	1,9
	Jeanin et al (2007)	1,6

III. Les antécédents:

1 patient parmi 20 (5%) avait des antécédents d'aphtoses buccales à répétition , un seul patient avait une gastrite.

Depuis longtemps, les agents infectieux étaient suspectés comme jouant un rôle dans la sclérose en plaques (29). Dans ce contexte, deux grandes théories s'affrontent. Cependant, elles reposent sur un concept commun, à savoir que l'agent pathogène responsable de la sclérose en plaque serait largement répandu. La première hypothèse, appelée «hypothèse de la poliomyélite», pose le postulat qu'il existerait un virus capable d'augmenter le risque de développer une sclérose en plaque lorsqu'il serait tardivement rencontré durant l'enfance ou à

l'âge adulte Par contre, une infection par ce même virus durant l'enfance serait moins néfaste et pourrait conférer une protection immunitaire. La deuxième hypothèse est «l'hypothèse de la prévalence» qui suggère que la sclérose en plaque est causée par un agent pathogène qui serait plus communément répandu dans les zones de grande prévalence de la maladie. L'hypothèse «poliomyélite» semble avoir gagné les faveurs de la communauté scientifique, bien qu'elle reprenne par beaucoup d'aspects une théorie plus ancienne, la théorie hygiéniste.

Cette théorie est intéressante car elle permettrait d'expliquer le gradient de latitude de la sclérose en plaques mais surtout l'apparente protection des personnes nées dans les zones de faible risque de sclérose en plaques et qui migreraient par la suite vers des zones de haut risque (30).

Dans notre série, aucun cas de diabète n'a été trouvé, alors que l'association entre le diabète de type 1 et la sclérose en plaques a été publiée dans plusieurs études (31). En revanche, un seul patient avait un antécédent de diabète insipide.

Chez nos patients, on retrouvait la notion de tabagisme dans 5% essentiellement dans le sexe masculin. Plusieurs études rétrospectives et prospectives avaient étudié l'association entre le tabagisme et la susceptibilité à la sclérose en plaques. Une des premières études exploratrices était effectuée en Israël en 1965 (32).

En 2001, des chercheurs canadiens avaient étudié la consommation de tabac chez 197 nouveaux cas de sclérose en plaques durant l'année précédente l'apparition de la maladie, en les comparant à 202 contrôles. Le risque était augmenté de 60% chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs. Ce risque était encore plus élevé chez les "gros" fumeurs (risque doublé en cas de consommation de 20 à 40 cigarettes par jour, quintuplé en cas de consommation de plus de 40 cigarettes par jour) (33).

Dans la même année, une étude américaine prospective portait sur le suivi de 238 371 infirmières américaines dont 315 allaient développer une sclérose en plaques. L'incidence de la sclérose en plaques était 60% plus élevée chez les fumeuses que chez les non-fumeuses et parallèlement à la durée et à l'importance de la consommation de tabac exprimée en années-paquets (34).

Enfin, une autre étude très récente, publiée en 2009, montrait que le fait de fumer est associé à un plus grand nombre de plaques en imagerie cérébrale, à une atrophie cérébrale plus marquée et à une fréquence accrue de rupture de la barrière hémato-encéphalique, première étape vers la formation de nouvelles lésions ou l'extension de lésions déjà existantes (35).

Les fumeurs ont aussi un taux plus élevé de NO_x (oxyde nitrique) dans leur sang (36). Or, les axones démyélinisés sont très sensibles au NO_x qui peut provoquer des blocs de conduction nerveuse et une dégénérescence des fibres nerveuses. Ceci expliquerait dès lors l'entrée plus rapide en phase secondaire et l'atrophie cérébrale plus importante observée en résonance magnétique (37).

En revanche, nous n'avons retrouvé aucun cas d'antécédents familiaux de sclérose en plaques dans notre série. Ces données ne rejoignent pas la littérature où les cas de sclérose en plaques familiales variaient de 2 à 20% (38). Nos résultats restent inférieurs à celle de l'étude Algérienne où la forme familiale était présente dans 2,4% (39), et inférieurs à ceux d'une autre série algérienne de Berdane (2013) où une histoire familiale de sclérose en plaques était rencontrée dans 3,6 % (15). De même nos résultats étaient inférieurs à ceux d'une série libanaise 5% (20) ainsi qu'à l'étude jordanienne 9,6% (21) et d'une étude française 9,8 %. Notre taux restait également faible que celui des études de méthodologie où le nombre de patients ayant une histoire familiale de sclérose en plaques était de 22,5% au Canada (40) et de 19% en Angleterre (41).

IV. Données cliniques:

1. Signes inauguraux :

Dans notre série, les troubles moteurs constituaient le mode d'entrée le plus fréquent (90%), suivis des troubles sensitifs (45%), et des troubles visuels (NORB) (45%). L'atteinte cérébelleuse ainsi que les troubles sphinctériens étaient retrouvés chez 40% des cas.

Ce profil se démarquait de celui des autres études Belkhabria (2011) et Abbad (2012) (42) au Maroc (2012), Berdane (2013) en Algérie (15), Ammar (2006) en Tunisie (43), El Salem (2006) en Jordanie (21), Sekkat (2012) en France (44), Lee (2006) en Asie (45), où le déficit moteur était considéré comme le mode d'entrée le plus fréquent et le déficit sensitif est au second plan

Ainsi, la particularité du sous-groupe ayant nécessité la mise sous Rituximab se distingue par des déficits moteurs plus fréquents.

Les résultats des études de séries ne concordaient pas toujours. Les signes inauguraux étaient différents selon les régions du monde.

Tableau V : Fréquence des signes cliniques inauguraux dans notre étude comparées aux données de la littérature

	Déficit moteur	Troubles sensitifs	NORB	Atteinte des nerfs craniens	Atteinte cé rébelleuse	Troubles sphinctériens
Maroc : Notre série	90%	25%	45%	25%	45%	40%
Maroc Belkhabria et al (2011)	51,4 %	38,1%	20,7 %	–	43,7 %	–
Maroc Abbad (2012)	64,6%	57,1%	28,8%	–	28 %	–
Algérie Draï et al (2012)	–	23 %	28,7 %	–	10 %	–
Algérie Bedrane (2013)	53,4 %	46,5 %	18,3 %	–	25,7 %	–
Tunisie Ammar et al (2006)	53,5%	42,7 %	32,8 %	–	–	–
Liban Yamout et al (2008)	33,9 %	42,5 %	29,6 %	–	46,2%	–
Emirats arabes Inshasi et al (2011)	72,78%	48,41%	–	–	–	–
Jordanie El salem(2006)	36,9 %	14,2 %	18,8 %	–	25 %	–
France Jeannin et al (2007)	–	10,1 %	–	–	56 %	–
France Sekkat (2012)	39,1%	36,8%	19,5%	–	19,6%	–
Canada Kremenchutzky (2006)	33 %	36 %	22 %	–	15 %	–
Asie Lee (2006)	45 %	9%	29,6%	–	11,3%	–
Tremlett et al(2006)	17,4 %	40,7 %	18,5 %	–	16,8 %	–

Dans notre série, lorsque la maladie débutait de façon rémittente, le nombre de poussées avant l'introduction du Rituximab était de 1 à 5 poussées avec une moyenne de 2,7. Dans la littérature, le nombre de poussées moyen avant le diagnostic était évalué à 1,2 (20).

2. Les signes cliniques avant le début du traitement par Rituximab :

Dans la littérature, le déficit moteur était fréquemment rapporté lors de la phase d'état de la maladie. La topographie de l'atteinte clinique était variable. Par ordre de fréquence décroissante : l'atteinte asymétrique des deux membres inférieurs, l'atteinte d'un seul membre inférieur, d'un membre inférieur et d'un membre supérieur, d'un membre supérieur. Les atteintes isolées des deux membres supérieurs étaient rares (46) et (47).

Ces données rejoignent ceux de notre série où le déficit moteur était retrouvé chez 90% de nos patients.

L'atteinte sensitive est très fréquente au cours de la sclérose en plaques. La prévalence est variable selon les méthodologies utilisées allant de 29 à 55% (48). Dans notre série, l'atteinte sensitive était présente dans 25% des cas.

La NORB était retrouvée dans 45% de nos patients, valeur supérieure à celle des études maghrébines: 28,7 % pour Draï en Algérie(46), et 29% pour Ammar en Tunisie, alors que dans les études européennes ce taux était nettement plus élevé avec des taux respectifs 50-66% (50).

Longtemps sous-estimés, les troubles vésico-sphinctériens sont actuellement reconnus comme l'une des causes les plus importantes de l'handicap dans la sclérose en plaques. Dans la littérature, ces taux étaient très variables et peuvent toucher jusqu'à 89,6% des patients (51). Les troubles les plus fréquents étaient : la miction impéreuse (85%), la pollakiurie (82%), l'incontinence urinaire (63%), la dysurie (49%), l'interruption du débit (43%), une sensation de miction incomplète(34 %) et l'énurésie(14%) (52).

Les troubles de l'évacuation rectale et la constipation sont fréquemment associés aux troubles urinaires dans le cadre des formes spinales.

En ce qui nous concerne, 40% de nos patients avaient des troubles sphinctériens.

Dans notre étude, aucun cas ayant des troubles sexuels n'a été rapporté chez nos patients. En revanche, ils étaient de 3% dans le travail de Berdane en Algérie. Dans d'autres séries occidentales, leur prévalence était estimée à 35 à 84% (53).

Cette faible fréquence par rapport à celle de la littérature pourrait être expliquée par le tabou et les coutumes.

V. Les formes cliniques :

La classification des formes évolutives de la sclérose en plaques, sur laquelle reposent les indications des traitements de fond, a fait l'objet d'une tentative de consensus international. Les patients porteurs du diagnostic de sclérose en plaques étaient répartis selon les formes évolutives définies par Lublin et Reingold (Annexe 10) (54).

Dans notre sous-groupe, la forme évolutive la plus fréquente était la forme rémittente-récurrente RR, elle représentait 80% des cas (16/20), suivie par la forme primaire progressive PP qui représentait 10% des cas (2/20), ainsi que la forme secondairement progressive SP qui représentait 10% des cas (2/20).

Notre étude avait trouvé une proportion identique des formes RR par comparaison aux autres séries, qui situaient cette fréquence entre 60 et 89% (6), (7) et (8).

Cette différence entre les proportions des formes RR pourrait être liée à une méthodologie différente selon les études et à une durée de suivi différentes selon les études, puisque l'allongement de la durée de suivi augmenterait la proportion des formes SP, puisque certains auteurs considèrent que les formes secondairement progressives sont simplement des «formes rémittentes ayant eu le temps de vieillir» et que «presque tous les malades sont destinés à connaître la progression un jour» (53).

Environ 10 à 20 % des patients débutaient leur sclérose en plaques par une évolution progressive d'emblée. Certains auteurs dénombrèrent 18,7% de formes purement progressives,

mais é galement 14,8% de formes progressives avec des poussé es surajoutées , ce qui portait le total de formes primitives progressives à 33,5% (55). Par ailleurs , si l'é valuation prenait en compte uniquement les patients vus précocement , le pourcentage de formes progressives diminuerait de manière importante . Ceci pourrait s'expliquer par un retard de consultation , de prise en charge par rapport aux formes évoluant par poussées ainsi que par le délai évolutif nécessaire pour confirmer le diagnostic de sclérose en plaques.

Cependant notre proportion des formes PP était inférieure à celle établie par ces différentes études, mais conforme à celle d'une étude lilloise à 15 %, et à celle de Poser à 12,7% (56) et (57).

Au Maghreb, en dehors de l'étude de Draï menée en Algérie , les travaux réalisés avaient retrouvé près de 50% de formes PP (50% pour Ben Hamida au Tunisie , 42,3% pour Al Zemmouri , 57 % pour Aniba au Maroc) (11), (10) et (13). Ces résultats montraient que la sclérose en plaques maghrébine se caractérisait par une forte proportion des formes PP . Mais dans certains cas , certains symptômes anciens spontanément résolutifs n'ont jamais été rapportés , et au lieu de retenir une forme SP, les patients étaient classés PP.

Une grande majorité des patients ayant une évolution initiale rémittente évoluaient secondairement sur un mode progressif, «Multiple sclerosis never sleeps» : 50% dans les 10 ans, 70% dans les 20 ans et jusqu'à 90 à 95% durant leur vie selon les séries. L'évolution progressive est en général définie par une progression confirmée du handicap au-delà de 6 mois en dehors de toute poussée. Cette phase fait habituellement suite à la phase de poussées avec séquelles mais débute parfois alors que le patient ne gardait aucune séquelle objective des poussées antérieures. Le passage à la phase progressive survenait en moyenne après 7 ans d'évolution rémittente vers l'âge de 39 ans en moyenne (58).

Dans notre série, les données rejoignaient celles de la littérature : le taux de sclérose en plaques SP était de 10%.

Tableau VI : Fréquence des formes cliniques

	SEP-RR (%)	SEP- SP (%)	SEP- PP (%)
Maroc			
Ahniba et al (2004)	43		57
Ait benhaddou et al (2011)	61,3	18,2	12,5
Belkhibchia et al (2011)	62,4	18,4	19,4
Notre série	80	10	10
Algérie			
Chaouch (1984)	65	18	17
Drai (2005)	70	20,1	10
Berdane (2013)	76,8	8,8	7,4
Tunisie			
Benhamida(1977)	50		50
Gouider et coll(2011)	72	13	13
Iraq			
Al araji (2005)	66,3	18,7	15
Liban			
Yamout et al(2008)	87,1		7,9
France			
Debouverie NA (2007)	84,4		15,6
Jeannin et al NA (2007)	61,8	18,4	7,1
Angleterre			
Tremlett et coll (2006)	87,6		12,4

L'évaluation de l'intensité de l'atteinte dans les différentes formes évolutives se fait par l'EDSS. Ce dernier est un examen neurologique standardisé et quantifié qui comprend sept paramètres fonctionnels. Le score final compris entre 0 (aucun déficit) et 10 (déficit lié à la sclérose en plaques), est fondé d'une part sur la combinaison des paramètres fonctionnels, et d'autre part sur les performances fonctionnelles. Dans notre étude, la moyenne d'EDSS avant l'introduction du traitement par Rituximab a été évaluée à 5, avec des valeurs extrêmes allant d'un EDSS de 2,5 à 9. Ce score était conforme à celui l'étude de Ahniba à Fès à 4,9 (59), et de Durozard à 4,5 (60), ainsi que de Naegelin à 6,25 (61). Cependant, il était supérieur à celui de Torgauten à 1,5 avec des valeurs extrêmes allant de 0 à 7,5 (62).

VI. Aspects para-cliniques :

1. L'IRM :

C'est l'examen de première intention devant la suspicion de sclérose en plaques. C'est de loin l'examen le plus sensible et le plus prédictif. Il doit être réalisé sur une machine d'au moins 1 Tesla et comporter au minimum les séquences suivantes : T1, FLAIR, T2 double écho, T1 réalisée 5 minutes après injection d'une simple dose de gadolinium . L'IRM médullaire est systématique(63).

L'IRM peut aider au diagnostic en montrant une dissémination dans le temps (Critères de dissémination temporelle selon McDonald et dans l'espace (Annexe 5) des lésions inflammatoires du système nerveux central.

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'une IRM du névraxe au moment du diagnostic, et certains parmi eux durant leur suivi. Elles se sont révélées toutes anormales.

L'évaluation radiologique des patients inclus dans notre sous-groupe se basait sur quatre critères : nombre de lésions, localisation, l'atrophie et la prise de contraste.

Selon Durozard (60), 72% des patients présentaient des lésions réhaussées après injection de gadolinium lors de l'IRM réalisée avant l'introduction du Rituximab.

Cependant, selon Turgauten (62), 58 sur 365 patients (15,89%) avaient des lésions prenant le contraste lors de l'IRM réalisée avant l'introduction du Rituximab.

Dans l'étude de Salzer (64), une prise de contraste a été notée chez 26,2% des patients avant le début du traitement par Rituximab.

L'IRM des patients inclus dans notre sous-groupe avait objectivé une charge lésionnelle importante dans 75% des cas, avec une localisation en sus-tentorial systématique (100% des cas), suivie de la localisation sous-tentoriale (65% des cas) et de la moelle épinière chez 60% des patients. La présence d'atrophie et de prise de contraste étaient majoritaires.

2. Ponction lombaire et étude du LCR

La ponction lombaire constituait un critère essentiel de diagnostic biologique selon Poser. Son apport est moindre dans les critères récents (dans les formes primaires –progressives, ou pour prouver le caractère inflammatoire des troubles dans les tableaux peu typiques). Elle n'est plus obligatoire lorsque la dissémination temporelle et spatiale est démontrée. Les paramètres admis dans les différents critères sont la présence de bandes oligoclonales (BOC) d'immunoglobuline G (IgG) détectées par isoélectrofocalisation ou par l'augmentation de l'index IgG (rapport des quotients IgG LCR /sérum sur albumine LCR /sérum $> 0,7$) qui témoigne de la synthèse intrathécale d'IgG.

L'isoélectrofocalisation est recommandée. L'immunofixation est moins sensible (65).

Tous les patients ont bénéficié d'une ponction lombaire avec électrophorèse des protéines. La PL était anormale dans 55% des cas, objectivant la présence de bandes oligoclonales (BOC), et normale dans 45% des cas.

3. Potentiels évoqués visuels

Outils diagnostiques mineurs de la classification de McDonald, pourtant ils permettent d'apporter des arguments essentiels en faveur de la dissémination spatiale, critère indispensable pour un diagnostic fiable et précoce.

Les potentiels évoqués visuels (PEV) ont été réalisés chez 4/20 patients, des anomalies ont été retrouvées dans 20% des cas. Ce qui est largement inférieur aux valeurs retrouvées dans la littérature, 67% selon Hess et Ravnborg, 70% selon Rossini et 85% selon Schumacher (57), (66), (67) et (68).

Les potentiels évoqués auditifs (PEA) et les potentiels évoqués somesthésiques (PES) n'ont été réalisés chez aucun patient vu notre contexte.

VII. Traitement :

1. Traitement de la poussée

Ce traitement associe principalement repos et corticoïdes . Les cures de Méthylprédnisolone *Solumedrol®* à forte dose en constituent le traitement de choix à la dose de 500 mg à 1g, pendant 3 à 5 jours. Ce traitement est bien toléré et améliore rapidement les patients avec une réduction de la durée des poussées et des déficits , mais sans effet sur la progression de la maladie.

La corticothérapie per os n'est pas recommandée et le relai per os reste l'objet de discussion. Les poussées paucisymptomatiques ou très rapidement régressives peuvent ne pas être traitées(55) et (65).

Tous nos patients avaient bénéficié de bolus de méthylprédnisolone.

2. Traitement de fond :

Le traitement de fond de la sclérose en plaques a pour but de réduire la fréquence des poussées et de retarder éventuellement l'apparition de la phase progressive de la maladie.

Le nombre de traitements disponibles augmente régulièrement depuis une dizaine d'années. A la fin des années 1990, le neurologue avait à disposition les interférons bêta (IFN β) et l'acétate de glatiramère. Leur efficacité était globalement comparable. Cet arsenal s'est étoffé au début des années 2000, avec le natalizumab (*Tysabri®*) suivi par le fingolimod (*Gilenya®*) puis le teriflunomide (*Aubagio®*) et le diméthylfumarate (*Tecfidera®*).

Ces derniers traitements ont largement étendu le concept «d'escalade thérapeutique» . Il existe donc des traitements de première intention (Interférons bêta, acétate de glatiramère, teriflunomide et le diméthylfumarate) et des traitements de 2^{ème} et 3^{ème} intention (natalizumab, fingolimod, alemtuzumab et mitoxantrone). Le recours à ces derniers s'envisage en cas d'inefficacité

des traitements de première intention malgré une prise régulière et prolongée ou d'emblée en cas de pathologie agressive avec progression du handicap et activité à l'IRM

2.1. Traitement de première ligne :

Le schéma thérapeutique communément admis place en première ligne des traitements immunomodulateurs (Interféron bêta et Acétate de glatiramère) et des traitements immunosuppresseurs (Diméthylfumarate et Teriflunomide). Du fait de leur meilleure tolérance, les traitements immunomodulateurs sont généralement privilégiés chez les patients naïfs. Toutefois toutes ces premières intentions présentent un bon profil de tolérance.

Les différentes fréquences et voies d'administration (orale, sous-cutanée ou intramusculaire) permettent de s'adapter au souhait et à l'environnement du patient.

Toutefois chez certains patients, ces traitements de première intention ne permettent pas un contrôle total de la maladie. Sous traitement immunomodulateur injectable, le risque de rechute clinique est évalué selon les études entre 55 et 80% et le risque de progression du handicap entre 33 et 46% à 2 ans (69).

Une méta-analyse en réseau de la fondation Cochrane, publiée en 2015 (70), comparant le Natalizumab, le Fingolimod, l'Alemtuzumab et la Mitoxantrone aux traitements de première ligne concluait que ces 4 traitements surclassaient les autres en termes de prévention de la survenue de poussées. Concernant la prévention du handicap, le Natalizumab était le plus efficace.

2.2. Traitement de deuxième ligne :

Deux molécules sont reconnues comme ayant une efficacité suffisante et un profil de tolérance favorable pour être proposées en deuxième intention : le Fingolimod et le Natalizumab. La Haute Autorité de Santé française reconnaît ces molécules indiquées dans les formes «très agressives de SEP», définies par :

- L'absence de réponse malgré un traitement de première intention bien conduit :
 - o Avec cliniquement une persistance de poussées et/ou l'aggravation du handicap.

- o Associé e à l'apparition de ≥ 9 lésions T2 ou ≥ 1 lésion réhaussée après injection de gadolinium.
- Une forme de sclérose en plaques d'évolution sévère et rapide :
 - o Avec cliniquement deux poussées invalidantes dans l'année précédente
 - o Associé e ≥ 1 lésion réhaussée après injection de gadolinium ou une aggravation de la charge lésionnelle T2 à l'IRM

Cependant ces définitions paraissent à ce jour dépassées car elles nécessitent d'attendre l'installation de nombreuses lésions inflammatoires et /ou d'un handicap définitif avant d'introduire un traitement plus efficace.

2.3. Traitement de troisième ligne :

Certains patients présentent une activité inflammatoire persistante malgré un traitement de seconde intention et d'autres un risque trop important de complications, notamment de LEMP sous Natalizumab. Dans ces situations, la conduite à tenir communément admise est de remplacer le traitement en question par l'autre molécule de seconde intention . Ainsi un traitement par Natalizumab pourra être proposé aux patients présentant une SEP active sous Fingolimod et un traitement par Fingolimod pourra être proposé aux patients dont la sérologie JC contre indique la poursuite du Natalizumab.

Malheureusement dans ces situations les impasses thérapeutiques sont relativement fréquentes Certains patients en échec thérapeutique sous Fingolimod présenteront une sérologie JC contre indiquant un traitement par Natalizumab ou développeront des anticorps neutralisants. D'autres patients chez qui la poursuite du Natalizumab est contre -indiquée verront l'activité inflammatoire de leur maladie réapparaître sous Fingolimod.

Deux molécules présentent une autorisation de mise sur le marché dans ces indications : la Mitoxantrone et l'Alemtuzumab . Toutefois ces traitements sont responsables de nombreux effets indésirables limitant leurs utilisations.

2.4. Traitements prometteurs :

Aucune des deux molécules indiquées en troisième ligne thérapeutique ne présente un profil de tolérance satisfaisant. Ce manque d'alternative thérapeutique viable motive certains centres de référence à proposer à leurs patients des molécules sans indication reconnue par la Haute Autorité de Santé (HAS).

Plusieurs thérapies présentent un intérêt potentiel dans la prise en charge de la sclérose en plaques, notamment la Cladribine, le Daclizumab, l'autogreffe de la moelle osseuse et les anticorps monoclonaux anti CD20 : le Rituximab, l'Ocrelizumab et l'Ofatumumab.

Cependant il n'existe pas encore dans la littérature d'étude de niveau de preuve suffisant pour justifier leurs recommandations par les sociétés savantes.

3. La stratégie thérapeutique :

3.1. Syndrome cliniquement isolé (SCI) :

Des preuves provenant des essais thérapeutiques de classe I et II confirment que les MMESP (médicaments modificateurs de l'évolution de la sclérose en plaques) sont associés à un retard significatif de la seconde rechute ou de nouvelles lésions sur l'IRM chez les patients SCI à haut risque de développer une SEP.

En effet un traitement de fond réduirait le risque d'une nouvelle poussée d'un maximum de 50%, mais permettrait également de réduire le nombre de nouvelles lésions à l'IRM (71).

Un traitement peut être proposé après avoir évalué le profil bénéfice-risque chez les patients ayant eu un seul événement clinique de démyélinisation avec deux ou plus de lésions à l'IRM (72).

Seuls les immunomodulateurs sont indiqués dans le traitement des SCI (73). Selon le guide de l'ECTRIMS (European Committee for Treatment And Research in Multiple Sclerosis), il est recommandé de débuter le traitement de fond par l'IFN bêta ou l'acétate de glatiramère, si le patient présente des anomalies à l'IRM, ou par tout autre MMESP (médicament modificateur de

l'évolution de la SEP dans le guide américain AAN (American Academy of Neurology) si le patient présente une ou plusieurs lésions caractéristiques de la SEP.

3.2. SEP récurrente-rémittente :

Le changement de traitement ou switch thérapeutique peut se faire de deux manières différentes :

- On parle de changement horizontal lorsque l'on passe d'un traitement dit de première ligne à un autre traitement aussi de première ligne , pouvant avoir un mécanisme d'action semblable ou différent , si l'on considère que ce dernier peut apporter un effet bénéfique supérieur au traitement précédent
- Et l'on parle d'un changement vertical ou d'escalade thérapeutique lorsque le patient passe d'un traitement dit de première ligne à un traitement dit de seconde ligne.

L'escalade thérapeutique est une décision faite devant l'échec thérapeutique du traitement de première ligne.

Pour cela , il est important de définir l'échec thérapeutique en incorporant différents critères incluant des critères cliniques (notamment la fréquence des poussées et la progression du handicap), radiologiques (l'évolution des lésions , leur charge lésionnelle , leur caractère inflammatoire et leur rehaussement au produit de contraste , et plus récemment le degré d'atrophie cérébrale englobant ainsi les paramètres de l'efficacité d'un traitement.

Il est important d'inclure à ces critères d'autres tout aussi important notamment la tolérance du patient face à un traitement et son adhérence à celui-ci , qui peuvent tout aussi définir cet échec thérapeutique en cas de résultats peu probants . L'innocuité d'un traitement est donc essentielle pour définir un succès thérapeutique.

ALGORITHME THÉRAPEUTIQUE PROPOSÉ DANS LES FORMES RÉCURRENTES RÉMITTENTES

Chez la plupart des patients, la stratégie repose sur une escalade : si il y a échec du traitement de 1^{ère} ligne, le patient bénéficie d'un traitement de 2^{ème} ligne ou selon le cas d'un traitement de 3^{ème} ligne. Dans des cas d'exception, des transplantations de moelle osseuse sont réalisées. A chaque étape, une évaluation du rapport bénéfice-risque doit être faite.

Légende : DAC : daclizumab, OCR : ocrelizumab, CLA : cladribine

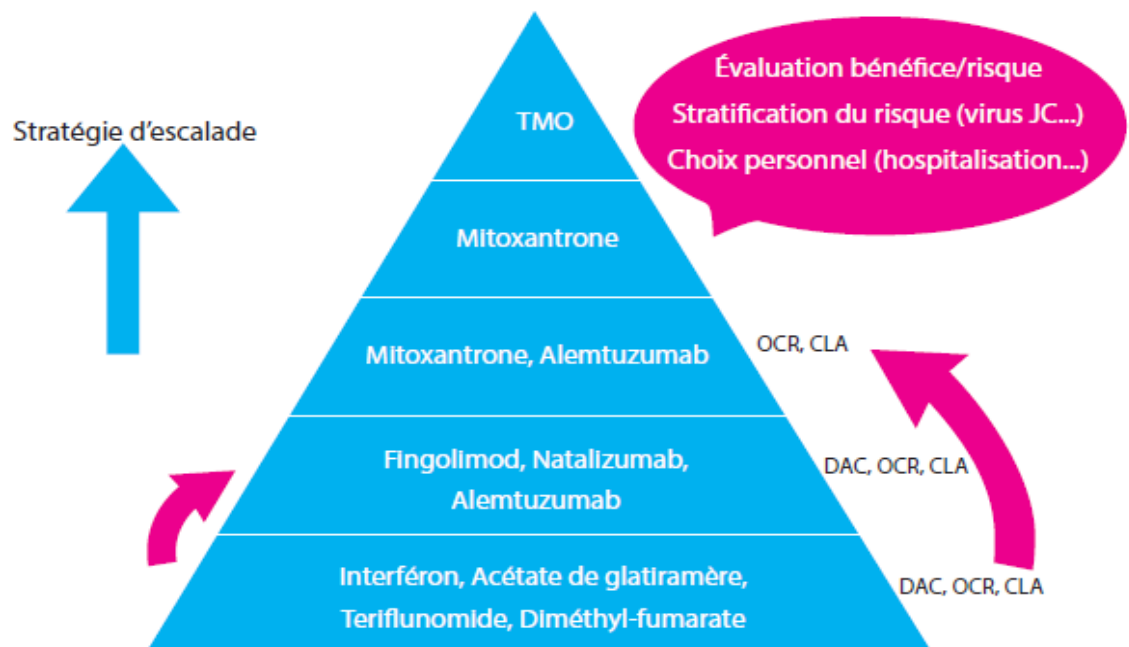


Figure 21 : Algorithme thérapeutique dans les formes rémittentes (74).

3.3. SEP progressive :

Deux stades définissent cette forme . Lorsque le patient présente encore des poussées associées à des phases de rémission, il est alors encore possible d'utiliser des immunomodulateurs de première intention comme traitement de fond . Mais lorsque le patient se retrouve à un stade plus tardif où les poussées disparaissent ne laissant plus qu'une progression continue du handicap, alors un traitement plus fort sera entrepris (Cyclophosphamide).

Quant aux formes progressives primaires , elles sont malheureusement orphelines de traitement aussi efficace que ceux présentés pour la forme cyclique. Seul l'Ocrelizumab à ce jour est recommandé dans cette forme agressive (75).

4. Mise sous Rituximab :

En raison des effets secondaires et de l'efficacité limitée à long terme, les traitements évoqués précédemment ne conviennent pas à tous les patients (76).

En réduisant le taux de rechute et en stabilisant la maladie chez les patients atteints de SEP-RR et évolutive (77), l'utilisation hors -AMM du Rituximab représente une thérapie supplémentaire pour les patients atteints de sclérose en plaques qui ne répondent pas aux thérapies de première intention (78).

Le Rituximab est historiquement le premier anticorps monoclonal anti -CD20 développé. Il a obtenu une première autorisation de mise sur le marché en 1997 aux USA et en 1998 en Europe, comme traitement des lymphomes malins non hodgkiniens. L'arrivée de ce traitement a révolutionné la prise en charge de cette pathologie et largement contribué au développement de sa classe thérapeutique.

Actuellement, le Rituximab est indiqué en traitement des leucémies lymphoïdes chroniques, des lymphomes non hodgkiniens, des lymphomes folliculaires, de la granulomatose avec polyangéite, de la polyangéite microscopique, des dermatomyosites, des polymyosites et de la polyarthrite rhumatoïde.

L'utilisation hors -AMM du Rituximab dans la sclérose en plaques a augmenté avec les résultats de plusieurs études prospectives et rétrospectives publiées au cours de la dernière décennie. Cependant, l'absence d'un essai de phase III en double aveugle empêche son approbation réglementaire.

4.1. Rôle des lymphocytes B dans la sclérose en plaques :

Le rôle central des lymphocytes T (LT) dans la physiopathologie de la sclérose en plaques est depuis longtemps établi. Toutefois, il est maintenant admis que les lymphocytes B (LB) jouent également un rôle majeur dans le processus inflammatoire caractérisant cette maladie. La fonction la plus connue des LB est la production d'anticorps, mais ces cellules ont un rôle bien plus complexe et polyvalent dans le processus inflammatoire. Les LB, par le biais de la synthèse

de cytokine et de la présentation d'antigène , ont un rôle dans la sélection , l'activation et la migration des autres cellules immunitaires , notamment vers le système nerveux central . Des études in vivo et in vitro ont montré que les lymphocytes B des patients atteints de sclérose en plaques, ont une réponse exagérée lorsqu'ils sont artificiellement activés . Leur synthèse de cytokine pro inflammatoire (IL10 et TNF- α) (79) ainsi que le facteur de stimulation granulocytaire pro-inflammatoire (GM-CSF) (80) sont plus importantes que celles des sujets sains. La surexpression de ces facteurs favoriserait un état pro-inflammatoire.

De plus l'une des caractéristiques de la sclérose en plaques est la présence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobuline qui signe une activation anormale des lymphocytes B dans le système nerveux central

Par ailleurs, il semble que le rôle de certains facteurs environnementaux connus comme statistiquement associés à la sclérose en plaques soit lié à leurs interactions avec les cellules B . Le virus d 'Epstein-Barr (EBV) se réplique dans le cytoplasme des lymphocytes B et induit une activation chronique. Le tropisme de certains facteurs environnementaux, notamment viraux pour les lymphocytes B , renforce l'hypothèse d'un rôle central voire déclenchant de ces cellules dans la genèse de la maladie . Le rôle exact des lymphocytes B dans la genèse du processus inflammatoire reste toutefois en partie méconnu

L'implication des lymphocytes dans la physiopathologie de la sclérose en plaques en fait des cibles thérapeutiques potentielles.

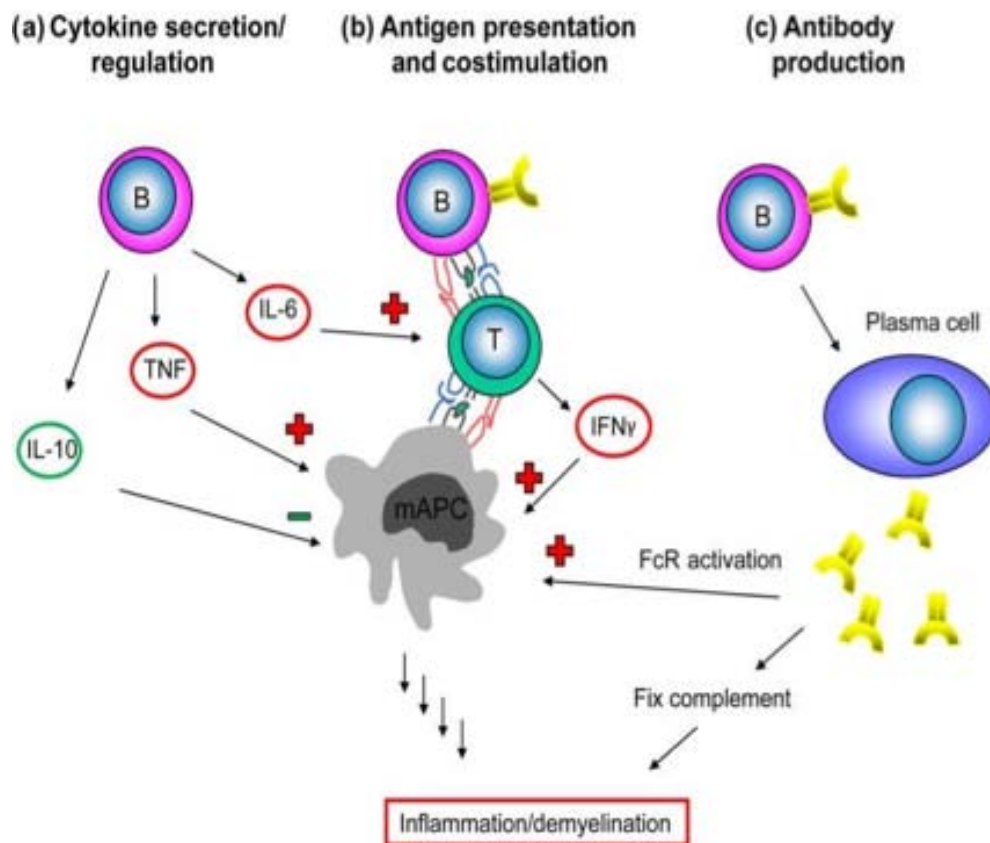


Figure 22 : Rôle des cellules B dans la pathogénèse de la sclérose en plaques (81).

4.2. Mode d'action :

Le Rituximab est un anticorps monoclonal chimé riche de type IgG 1, développé à partir d'un anticorps murin . Il cible spécifiquement l'antigène de surface CD 20 : une protéine transmembranaire exprimée par les cellules B au cours de leur maturation. Il est peu exprimé par les précurseurs B et les plasmocytes . Le rôle de la protéine CD 20 reste mal connu . Elle serait impliquée dans la phase de reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes B. Le CD20 jouerait un rôle dans la constitution des canaux calciques de type SOC déclenchant l'activation du Récepteur Cellulaire de type B . La fonction du CD 20 ne semble pas être impliquée directement dans le mécanisme d'action du Rituximab.

Le Rituximab se fixe sur une portion extra-membranaire du CD20, entraînant une destruction de la cellule présentatrice. Cette lyse est médiée par 2 mécanismes. La fixation de l'anticorps entraîne une migration transmembranaire du CD20 activant la voie de la protéine kinase C

déclenchant une apoptose. Parallèlement, la fixation de l'anticorps sur la membrane lymphocytaire entraîne l'activation du complexe d'attaque membranaire, ainsi que le recrutement de Lymphocyte *Natural Killer* et de monocytes. Ces différents mécanismes aboutissent à la lyse cellulaire.

4.3. Posologie :

Le Rituximab est administré par voie intraveineuse. La posologie la plus couramment utilisée dans le traitement de la sclérose en plaques est de 1000mg le premier jour de traitement, suivie d'une nouvelle administration de 1g à 15 jours. Des perfusions d'entretien sont réalisées tous les 6 mois dans la majorité des cas. Il n'existe pas de consensus concernant la dose à administrer lors des perfusions d'entretien. Celle-ci varie généralement entre 500mg et 1000mg. Contrairement à la neuromyélite optique, le monitoring des lymphocytes B mémoires n'est pas utilisé en pratique courante comme biomarqueur de l'efficacité du Rituximab.

4.4. Efficacité clinique et radiologique :

Même si la sclérose en plaques est souvent considérée classiquement comme étant une maladie atteignant les LT, l'efficacité des Ac monoclonaux anti-CD20 dans les formes récurrentes-rémittentes a été reportée la première fois en 2008 (81) et (82).

L'étude de phase I publiée en 2008 par Bar-Or et al. avait évalué la tolérance du Rituximab de 26 patients suivis pendant 72 semaines après avoir reçu 2 perfusions de 1000mg de Rituximab espacées de 15 jours. Aucun effet secondaire grave n'est survenu. 80,8 % des patients étaient libres de poussées à 72 semaines. Les IRM de suivi montraient une diminution du nombre de lésions réhaussées après injection de gadolinium à partir de la 4^{ème} semaine de traitement.

La même année, Hauser et al. avaient publié les résultats de l'essai de phase 2 HERMES, contrôlé contre placebo (81). Cette étude incluait 104 patients suivis pendant 48 semaines. Le Rituximab entraînait une réduction du nombre total de nouvelles lésions réhaussées par le gadolinium, comparé au placebo. Le nombre de patients libres de poussées était plus important dans le groupe Rituximab.

Dans un essai de phase 2 publié en 2010, Naismith et al. (83) avaient montré que l'adjonction de Rituximab réduisait l'activité inflammatoire chez les patients échappant au traitement immunomodulateur injectable seul. Après un suivi de 52 semaines, 74 % des patients traités par Rituximab ne présentaient aucune lésion rehaussée par le gadolinium lors de la dernière IRM, contre seulement 26 % sous immunomodulateur seul.

En 2016, Alping et al. (84) avaient publié les résultats d'une étude comparant Fingolimod et Rituximab en relais du Natalizumab sur une cohorte de 256 patients séropositifs pour le virus JC. 55 % des patients étaient traités par Fingolimod et 45 % par Rituximab. Un an et demi après le relais, 1,8 % des patients sous Rituximab avaient présenté au moins une poussée, contre 17,6 % chez les patients traités par Fingolimod. Les taux d'effets secondaires et d'arrêts de traitement étaient inférieurs chez les patients traités par Rituximab (respectivement 5,3 % et 1,8 % contre 21,1 % et 28,2 % chez les patients dans le groupe Fingolimod). Concernant les données de suivi radiologique IRM : 1,4 % des patients traités par Rituximab présentaient des lésions rehaussées après injection de gadolinium contre 24,2 % sous Fingolimod.

En 2016, Salzer et al. (64) avaient publié les résultats d'une cohorte suédoise de 822 patients atteints de sclérose en plaques et traités par Rituximab. Parmi ces patients, 67,8 % présentaient une forme récurrente-rémittente. Concernant l'activité inflammatoire : 26,2% des patients présentaient des lésions rehaussées après injection de gadolinium avant l'introduction du Rituximab, contre 4,6% durant le traitement. Le taux annualisé de poussées était de 0,044 et le score EDSS était stable pour les patients atteints de forme SEP-RR.

En 2017, au sein d'une cohorte de 1383 patients, Spelman (85) et al. avaient comparé l'efficacité du Rituximab (461 patients) et celle d'un traitement immunomodulateur (922 patients traités par Interféron ou Acétate de glatiramère). Les patients étaient appariés selon l'âge, le sexe, le nombre de traitements antérieurs et le nombre de poussées survenues au cours des 12 derniers mois. Dans cette étude, les patients traités par Rituximab avaient une fréquence de poussées et un score EDSS moindre que ceux traités par Interféron.

Selon Durozard (60), le dernier EDSS disponible sous Rituximab (médiane : 4 ; 0 – 7.5) était significativement plus bas que lors de l'introduction du traitement (4.5 ; 0 – 7). Le score EDSS de 23 patients a diminué. Il est resté stable pour 25 patients et a augmenté pour 2 patients.

Selon Naegelin (61), le traitement par le Rituximab réduisait de manière significative la progression de l'invalidité telle que mesurée par les scores EDSS annuels pour un suivi allant jusqu'à 10 ans dans l'ensemble cohorte de patients. L'EDSS moyen est passé de 6,25 à 6 avec des extrêmes allant de 2,5 à 8,5.

Selon Torgauten (62), chez 89,8 % des patients, l'EDSS était inchangé entre le premier et le dernier EDSS après 6 mois. Chez les patients atteints de SEP-RR, l'EDSS s'est amélioré chez 18 (5,7 %) et s'est aggravé chez 10 (3,2 %) patients. Dans les formes progressives, l'EDSS s'est amélioré chez un (3,4 %) et s'est aggravé chez sept (16,7 %) patients.

Nos résultats se démarquaient des données de la littérature, avec un EDSS moyen à l'introduction du traitement de 5 et de 2,5 après 6 mois. La moyenne de variation de l'EDSS était de 50% objectivant une diminution du score du handicap à 6 mois du traitement. En effet, un patient (5% des cas) avait une progression du handicap (EDSS est passé de 4,5 à 5,5 après 6 mois du traitement).

Les résultats de notre série rejoignaient les données de la littérature. 73,33% des patients présentaient une réduction de la charge lésionnelle à l'IRM à 6 mois de traitement. 20% des patients présentaient une stabilité de leur imagerie à 6 mois de traitement.

Parmi les patients naïfs de traitement, 7/10 avaient une prise de contraste avant le début du traitement contre une absence de prise de contraste sur l'IRM de contrôle de tout le groupe à 6 mois.

Cependant, un patient sur 15 présentait une augmentation de la charge lésionnelle, soit 6,66%.

Bien que le coût annuel du traitement par Rituximab soit inférieur à celui de la plupart des médicaments contre la sclérose en plaques, son accès n'est pas universel car son coût reste élevé pour certains patients et services de santé (86).

En raison de l'expiration de son brevet, des biosimilaires du Rituximab ont été commercialisés pour les mêmes indications autorisées pour le Rituximab de référence. Avec un prix variant de 15% à 30% de moins que le médicament de référence (87), le développement de biosimilaires pourrait permettre de réaliser des économies significatives pour les systèmes de santé et améliorer l'accès des patients à ces traitements.

Pour être approuvé, un biosimilaire doit montrer sa similarité avec le produit de référence.

4.5. Tolérance :

Les principaux effets secondaires rapportés dans les études étaient reliés aux effets de l'injection, mais aussi les infections des voies respiratoires hautes, migraines, et infections urinaires. Les autres effets en liaison avec les anti-CD20 sont les maladies à CMV (cytomegalovirus), infection à *Pneumocystis jirovecii*, une réactivation de l'hépatite B (une vaccination prophylactique est alors recommandée (88) et la LEMP. Une surveillance biologique notamment la recherche d'une neutropénie ou d'une hypogammaglobulinémie est conseillée (89) et (90).

L'impact d'une déplétion de lymphocyte B au long terme est toujours inconnu, spécialement en ce qui concerne les risques de malignité mais les études après mise sur le marché semblent montrer une malignité qui se développe avec l'âge plutôt qu'en liaison directe avec le traitement.

Dans la cohorte de Salzer et al., parmi les 822 patients suivis pendant une durée moyenne de 23,1 mois : 89 effets indésirables ont été rapportés. 76 d'entre eux étaient infectieux et 2 néoplasiques. 4 patients sont décédés de différentes causes : trouble du rythme cardiaque, insuffisance respiratoire, complication d'une chirurgie cardiaque et suicide par

intoxication. Une réaction à la perfusion est survenue dans 7,8% des administrations de Rituximab (3 de grade 3, 79 de grade 2 et 159 de grade 1).

Une étude sur une large cohorte, publiée en 2015 par van Vollenhoven et al. avait évalué l'efficacité du Rituximab chez 3595 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les plus anciens patients totalisaient jusqu'à 11 ans de durée de traitement, et 1246 patients étaient traités depuis plus de 5 ans. Une infection sévère est survenue chez 3% des patients. Le risque de néoplasie n'était pas augmenté, comparé à la population générale. Aucun cas de LEMP n'est rapporté dans cette cohorte.

Deux études tirées du registre allemand des maladies auto-immunes (*German Registry for autoimmune disease* : GRAID) avaient évalué la tolérance du Rituximab. La première analyse avait listé les différents types d'effets indésirables survenus et leur répartition chez 370 patients traités pour une maladie auto-immune autre qu'une polyarthrite rhumatoïde (91). Dans cette cohorte, 12,2% des patients avaient présenté une infection, dont 5,3% grave. La quasi-totalité de ces infections survenaient dans les 7 premiers mois, et particulièrement les deux premiers. 2,9% des patients avaient présenté une réaction à la perfusion jugée sévère. 3% des patients de cette cohorte sont décédés, dont une majorité d'une complication infectieuse.

La seconde étude provenant de la cohorte GRAID, avait comparé les effets indésirables survenus avant et après Rituximab. 56 patients atteints de maladie inflammatoire du système nerveux central étaient inclus (sclérose en plaques et neuromyéélite optique) (92). Les infections étaient plus fréquentes durant la période d'efficacité du Rituximab qu'avant le traitement. D'autres effets indésirables peu spécifiques étaient également augmentés sous Rituximab : les douleurs abdominales et les éruptions cutanées. Toutefois les résultats de cette étude sont à interpréter avec prudence car le suivi moyen était court (9,6 mois) et l'échantillon de patients était faible (56 sujets inclus).

Seul un cas de LEMP a été rapporté dans la littérature chez un patient traité par Rituximab en monothérapie, dans le cadre d'une polyarthrite rhumatoïde. Ce patient a développé les premiers symptômes de LEMP 18 mois après la dernière administration du Rituximab. Toutefois,

l'implication du Rituximab reste incertaine , ce patient souffrait également d'un cancer ORL traité par chimiothérapie 9 mois avant les premiers symptômes de LEMP.

Aucun effet secondaire clinique ni biologique n'a été signalé chez aucun patient, dans notre étude, durant 6 mois de traitement sous Rituximab.

4.6. L'observance thérapeutique :

L'adhérence au traitement correspond à l'acceptation du traitement et la reconnaissance de l'utilité de ce dernier . L'adhérence et l'observance sont primordiales pour une réponse optimale au traitement . Globalement, l'observance était parfaite (les patients ne rapportaient aucun oubli). Le motif d'oubli le plus fréquent étant que le patient avait tout simplement oublié de prendre le traitement , était rapporté dans 38,7% des cas par des patients traités par une forme injectable (de Seze et al., 2012).

Lors de la sclérose en plaques, la qualité de vie est altérée , d'une part à cause des poussées et d'autre part, par l'accumulation du handicap (Turpin et al., 2007). La qualité de vie des patients des études DEFINE et CONFIRM a été évaluée par la SF-36 (Short Form-36, une échelle générique de qualité de vie). Ces éléments de qualité de vie sont particulièrement importants pour espérer une bonne observance.

L'adhérence au traitement diminuait au cours du temps, l'éducation des patients est donc cruciale (Decoo and Vokaer , 2015). Les réseaux SEP jouent un rôle clé dans la prise en charge des patients. Les actions destinées aux patients sont des séances d'éducation thérapeutique, des réunions d'information et d'échange et mise en place d'un soutien psychologique.

Aucun patient, dans notre étude, n'a eu à arrêter, à ce jour, son traitement par Rituximab.

VIII. Forces et limites de l'étude :

La force de notre étude se résumait en étant :

- Parmi les premières études, à notre connaissance, sur le plan national, s'intéressant à ce traitement révolutionnaire.
- Une étude visant à évaluer nos pratiques en situation réelle de prescription.

Elle comportait néanmoins quelques limites :

- Il s'agissait d'une étude rétrospective, sujette au biais de sélection.
- La population est uniquement hospitalière, ce qui est probablement à l'origine d'un biais de sélection. On pouvait penser qu'une population hospitalière sera « plus grave ».
- Nous n'avons malheureusement pas systématiquement d'IRM cérébrale datant d'au moins de 6 mois après l'instauration du traitement par Rituximab. En effet, les demandes d'IRM étaient grandissantes, à l'origine d'un délai d'autant plus important.
- Une autre limitation était le petit nombre de patients recevant le Rituximab et le suivi relativement court.
- Enfin, nous n'avons pas fait de comparaison entre deux bras. Nous pensons que ça devrait être vérifié par des études comparatives, par la suite.

IX. Recommandations :

A l'issu de notre travail, nous nous permettons de proposer des recommandations/ perspectives qui semblent pertinentes. Nous devons :

- Mettre en place des études double bras double aveugle pour prouver l'efficacité du Rituximab, non due à un effet placebo.
- Compléter par des études comparatives avec des traitement de 2ème ligne, notamment le Fingolimod ou l'Ocrelizumab.
- Encourager une instauration précoce du Rituximab dans la prise en charge des formes sévères cliniquement et/ou radiologiquement de la SEP.



CONCLUSION



La sclérose en plaques est une maladie chronique inflammatoire du système nerveux central. Elle prend pour cible la myéline, gaine protectrice des fibres nerveuses, provoquant une inflammation qui entraîne souvent la détérioration de la myéline (démyélinisation), conduisant à l'interruption voire même le blocage de l'influx nerveux et l'altération des fibres nerveuses (démyélinisation axonale).

C'est une maladie hétérogène à la fois dans ses symptômes, dans son évolution générale et dans son pronostic fonctionnel, tous imprévisibles. Elle existe sous différentes formes cliniques, mais elle évolue généralement par épisodes de poussées.

Le diagnostic de SEP est fondé sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques de dissémination temporelle et spatiale des lésions du SNC en dehors d'une autre maladie évolutive.

Malgré les progrès de la recherche sur la SEP, il n'y pas, à ce jour, de traitements curatifs. Cependant, l'arsenal thérapeutique s'est agrandi et agit à trois niveaux en fonction de l'objectif thérapeutique recherché. La prescription du traitement de fond dans la sclérose en plaques devient de plus en plus complexe, devant la richesse des traitements à disposition. On parle d'arsenal thérapeutique. Le choix du traitement est à moduler en fonction de l'activité clinique, des facteurs sociaux et des souhaits du patient. Certains patients s'orienteront spécifiquement vers les formes orales devant une crainte des injections. Alors que d'autres patients privilégieront des traitements dont l'efficacité clinique et le profil de sécurité sont plus anciens.

La prise en charge thérapeutique de la SEP a connu des transformations considérables ces deux dernières décennies. Cette évolution est liée au progrès dans le domaine pharmacologique mais aussi à un meilleur suivi des patients, intégrant une approche globale et multidisciplinaire. Elle est centrée autour du patient et fait appel à plusieurs professionnels de santé du secteur médical et paramédical, dans le but d'améliorer la qualité de vie et le quotidien des patients et de les aider tant sur le plan médical et physique, que sur le plan psychologique.

Les traitements de seconde ligne sont encore à ces jours étudiés et les études comparatives sont encore trop peu nombreuses et limitées, et par ailleurs les voies thérapeutiques continuent de se développer et se dirige plus récemment vers des traitements à mécanisme neuro-protecteur et re-myélinisant. Cependant, l'accès aux traitements de seconde ou troisième intention n'est pas universel et le coût des médicaments peut être limitant pour certains patients et services de santé.

De nombreuses études ont montré l'efficacité des thérapies anti-CD20 dans la SEP, et des preuves convaincantes ont été fournies pour l'utilisation hors-AMM du Rituximab dans cette pathologie. Avec un prix relativement plus bas par rapport aux autres médicaments, l'introduction du Rituximab pourrait permettre des économies significatives pour les systèmes de santé et améliorer ainsi l'accès des patients à ces traitements. L'efficacité et l'innocuité du Rituximab, semblent équivalentes à celles des autres médicaments de deuxième ligne, chez les patients atteints de SEP.

Enfin, la tendance actuelle est de frapper fort et tôt pour protéger le cerveau (Time is Brain) et dans ce sens le Rituximab *MabThera*® pourrait représenter une alternative thérapeutique relativement bon marché et sûre et pourrait améliorer l'accès à un traitement hautement efficace pour la SEP dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, dans l'espoir qu'on lui attribuera l'autorisation de mise en marché dans le traitement de la sclérose en plaques.

Ce qui est certain, c'est que cette maladie ainsi que son traitement nécessite encore de la recherche intensive mais ce dernier semble être de plus en plus prometteur.



ANNEXE 1 :

Fiche d'exploitation

Place du Rituximab dans le traitement de la sclérose en plaques

I. IDENTITE :

- ♣ Nom : Pré nom :
♣ IP : AH :
♣ Sexe : M ☐ F ☐
♣ Age :
♣ Adresse :
♣ Téléphone :
♣ Etat matrimonial : Célibataire ☐ Marié(e) ☐ Divorcé(e) ☐ Veuf(ve) ☐
♣ Nombre d'enfant :
♣ Profession : Sans profession ☐ Actif ☐ Arrêt de travail ☐
♣ Couverture sanitaire : Non ☐ Oui ☐, laquelle ? :

II. ANTECEDENTS:

- ♣ Antécédents médicaux:
- | | | |
|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| - Diabète : | Oui ☐ | Non ☐ |
| - Maladies cardiovasculaires : | Oui ☐ | Non ☐ |
| - Affections respiratoires : | Oui ☐ | Non ☐ |
| - Affections neurologiques : | Oui ☐ | Non ☐ |
| - Allergie : | Oui ☐ | Non ☐ |
| - Maladies de système : | Oui ☐ | Non ☐ |
| - Autres : | Oui ☐ | Non ☐ |
| - Habitudes toxiques : | | |
| + Tabac : | Oui ☐ | Non ☐ |
| + Alcool : | Oui ☐ | Non ☐ |
| + Cannabis : | Oui ☐ | Non ☐ |
| + Drogues : | Oui ☐ | Non ☐ |
- ♣ Antécédents chirurgicaux: Oui ☐ Non ☐
- ♣ Antécédents gynéco-obstétricaux:
- | | | |
|-------------------|------------------------------|------------------------------|
| - Contraception : | Oui ☐ | Non ☐ |
| - Autres : | Oui ☐ | Non ☐ |

♣ Antécédents familiaux :

- | | | |
|---------------------------|------------------------------|------------------------------|
| - Consanguinité : | Oui ☐ | Non ☐ |
| - ATCD de SEP : | Oui ☐ | Non ☐ |
| - Affection auto-immune : | Oui ☐ | Non ☐ |
| - Autres : | Oui ☐ | Non ☐ |

III. CONTEXTE CLINIQUE :

♣ Age lors du diagnostic de la sclérose en plaques :

♣ Symptômes révélateurs :

- | | | | |
|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| - Troubles moteurs : | Hémi-parésie ☐ | Tétraparésie ☐ | Paraparésie ☐ |
| - Baisse de l'acuité visuelle : | Oui ☐ | Non ☐ | |
| - Troubles sensitifs : | Oui ☐ | Non ☐ | |
| - Atteinte des nerfs crâniens : | Oui ☐ | Non ☐ | |
| - Atteinte cérébelleuse : | Oui ☐ | Non ☐ | |
| - Vertiges : | Oui ☐ | Non ☐ | |
| - Troubles sphinctériens : | Oui ☐ | Non ☐ | |
| - Troubles sexuels : | Oui ☐ | Non ☐ | |
| - Autres : | Oui ☐ | Non ☐ | |

♣ Forme clinique :

- Rémittente ☐ Secondairement progressive ☐ Primaire progressive ☐

♣ Nombre de poussées avant le début du traitement par Rituximab :

♣ La symptomatologie avant le début du traitement par Rituximab :

- | | | | |
|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| - Troubles moteurs : | Hémi-parésie ☐ | Tétraparésie ☐ | Paraparésie ☐ |
| - Baisse de l'acuité visuelle : | Oui ☐ | Non ☐ | |
| - Troubles sensitifs : | Oui ☐ | Non ☐ | |
| - Atteinte des nerfs crâniens : | Oui ☐ | Non ☐ | |
| - Atteinte cérébelleuse : | Oui ☐ | Non ☐ | |
| - Vertiges : | Oui ☐ | Non ☐ | |
| - Troubles sphinctériens : | Oui ☐ | Non ☐ | |
| - Troubles sexuels : | Oui ☐ | Non ☐ | |
| - Autres : | Oui ☐ | Non ☐ | |

♣ Conclusion de l'examen neurologique complet (syndrome) :

- | | | |
|------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| - Syndrome pyramidal : | Oui ☐ | Non ☐ |
| - Syndrome cérébelleux : | Oui ☐ | Non ☐ |
| - Syndrome vestibulaire : | Oui ☐ | Non ☐ |
| - Syndrome ataxo-spasmodique : | Oui ☐ | Non ☐ |
| - Syndrome cordonal postérieur : | Oui ☐ | Non ☐ |
| - Névrite optique rétro-bulbaire : | Oui ☐ | Non ☐ |
| - Atteinte du tronc cérébral : | Oui ☐ | Non ☐ |

- Atteinte mé dullaire : Oui ☐ Non ☐
- Association : Oui ☐ Non ☐
- ♣ Degré de l'handicap EDSS au début du traitement par Rituximab :

IV. EXAMENS PARA-CLINIQUES :

- ♣ IRM avant le début du traitement par Rituximab :
 - Normale : Oui ☐ Non ☐
 - Si IRM anormale :
 - + Quantifier la charge lésionnelle : Faible ☐ Moyenne ☐ Importante ☐
 - + Topographie des lésions :
 - Sus-tentorielle ☐ Sous tentorielle ☐ Moelle épinière ☐
 - + Présence d'atrophie : Oui ☐ Non ☐
 - + Prise de contraste des lésions : Oui ☐ Non ☐
 - ♣ Ponction lombaire : normale Oui ☐ Non ☐
 - Si PL anormale : Caractéristiques :
 - Présence de bandes oligoclonales : Oui ☐ Non ☐
 - ♣ PEV : Normaux ☐ Anormaux ☐ Non faits ☐

V. TRAITEMENT :

- ♣ Type de traitement déjà reçu :
 - Traitement de première ligne :
 - + Interférons bêta: *Avonex*® ☐ *Rebif*® ☐ *Bé taféron*® ☐ *Extavia*® ☐ *Plegridy*® ☐
 - + Acétate de glatiramère *Copaxone*® ☐
 - + Tériflunomide *Aubagio*® ☐
 - ⇒ Hors AMM :
 - Azathioprine Imurel*® ☐
 - Mycophénolate mofétil CellCept*® ☐
 - Methotrexate*® ☐
 - Traitement de seconde ligne :
 - Natalizumab Tysabri*® ☐ *Fingolimod Gilenya*® ☐ *Alemtuzumab Lemtrada*® ☐
 - Ocrelizumab Ocrevus*® ☐ *Dacilizumab Zinbryta*® ☐
 - Traitement de troisième ligne :
 - Mitoxantrone Elsep*® ☐, *Novantrone*® ☐
 - ⇒ Hors AMM :
 - Cyclophosphamide Endoxan*® ☐

♣ Mise sous Rituximab :

- En 1^{ère} intention : Oui ☐, pourquoi ? :
- Notion de changement du traitement : Oui ☐ Non ☐
- + Si oui, pourquoi ?
 - Augmentation des poussées ☐ Changement de la forme de la SEP ☐
 - Augmentation de la charge lésionnelle ☐ Intolérance ☐
 - Modalités du traitement ☐ Couverture sanitaire ☐
 - Désir du patient ☐

♣ Durée de la maladie avant le traitement par Rituximab :

♣ Durée du traitement par Rituximab :

♣ Effets secondaires :

- Décès : Oui ☐ Non ☐
- Infections : Oui ☐ Non ☐
- Neutropénie : Oui ☐ Non ☐
- Fausse couche : Oui ☐ Non ☐
- LEMP : Oui ☐ Non ☐
- Autres : Oui ☐ Non ☐

VI. EVOLUTION SOUS RITUXIMAB :

♣ Nombre de poussées après 6 mois de traitement :

♣ Type de poussées :

♣ Degré de l'handicap EDSS durant 6 mois sous Rituximab :

- Après 1 mois du traitement :
- Après 2 mois du traitement :
- Après 3 mois du traitement :
- Après 4 mois du traitement :
- Après 5 mois du traitement :
- Après 6 mois du traitement :

♣ IRM après 6 mois du traitement par Rituximab :

- Quantifier la charge lésionnelle : Augmentation ☐ Réduction ☐ Disparition ☐
- Prise de contraste des lésions : Oui ☐ Non ☐

ANNEXE 2 :

Tableau VII : Critères de McDonald et al. (2001) pour le diagnostic de la SEP

Présentation clinique	Examens complémentaires ou profil évolutif requis pour le diagnostic de SEP
≥ 2 poussées ≥ 2 lésions	Aucun
≥ 2 poussées 1 lésion	Dissémination spatiale démontrée par: - IRM ou - ≥ 2 lésions IRM évocatrices et LCR 2 ou - Poussée suivante dans un site différent
1 poussée ≥ 2 lésions	Dissémination temporelle démontrée par: - IRM ou - 2ème poussée
1 poussée 1 lésion (présentation monosymptomatique, syndrome clinique isolé)	Dissémination spatiale démontrée par: - IRM ou - ≥ 2 lésions IRM évocatrices et LCR 2 Dissémination temporelle démontrée par: - IRM ou - 2ème poussée
Progression insidieuse évocatrice de SEP	LCR2 Et Dissémination spatiale démontrée par: ≥ 9 lésions T2 à l'IRM cérébrale ou ≥ 2 lésions à l'IRM médullaire ou 4 à 8 lésions cérébrales et 1 médullaire Ou - PEV anormaux 4 associés à 4 à 8 lésions cérébrales à l'IRM ou < 4 lésions cérébrales et 1 médullaire et Dissémination temporelle démontrée par: - IRM Ou - Progression continue pendant un an
1- pas d'examen exigé mais si l'IRM et LCR sont normaux le diagnostic doit être posé avec précaution 2- LCR : soit présence de bandes oligoclonales d'IgG soit élévation de l'index d'IgG 3- Critères de dissémination temporelle (annexe 2) 4- Allongement des latences de l'onde p100	

ANNEXE 3 :

Critères IRM de dissémination temporelle selon McDonald et al. (2001)

La dissémination temporelle est retenue si :

L'IRM initiale est réalisée plus de 3 mois après la poussée inaugurale montre :

- Prise de contraste d'une lésion sans concordance topographique avec la poussée,
- À défaut nouvelle lésion (en T2 ou prise de contraste) sur une 2^{ème} IRM > 3 mois,

Ou

L'IRM initiale est réalisée moins de 3 mois après la poussée inaugurale montre :

- Prise de contraste nouvelle sur une IRM > 3 mois de la poussée,
- Si pas de prise de contraste, une 3^{ème} IRM > 3 mois devra montrer une nouvelle lésion en T2 ou une prise de contraste.

ANNEXE 4 :

Tableau VIII : Les critères Mac Donald 2005 et révisé de 2010.

Présentation clinique (SEP possible)		Données supplémentaires requises pour le diagnostic (SEP)
Attaques (poussées)	Lésions cliniques objectives	
2 ou plus	2 ou plus	Aucune, les données cliniques seules suffisent (éléments supplémentaires souhaitables, mais doivent être compatibles avec une SEP)
2 ou plus	1	DIS, démontrée par : ➤ ≥1 lésion T2 dans au moins 2 de 4 régions typiques de la SEP du SNC (périventriculaire, juxtacorticale, infratentoriale, ou médullaire) - ou ➤ Attaque clinique supplémentaire impliquant un site différent du CNS
1	2 ou plus	DIT, démontrée par : ➤ Présence simultanée à tout moment de lésions asymptomatiques prenant le gadolinium et ne le prenant pas - ou ➤ Nouvelle(s) lésion(s) T2 et/ou prenant le gadolinium dans une IRM de suivi, quel qu'en soit le moment par rapport à une IRM de départ - ou ➤ Deuxième attaque clinique
1	1 (CIS: syndrome cliniquement isolé)	DIS, démontrée par : ➤ ≥1 lésion T2 dans au moins 2 de 4 régions typiques de la SEP du SNC (périventriculaire, juxtacorticale, infratentoriale, ou médullaire) - ou ➤ Deuxième attaque clinique impliquant un site différent du CNS ET DIT, démontrée par : ➤ Présence simultanée à tout moment de lésions asymptomatiques prenant le gadolinium et ne le prenant pas - ou ➤ Nouvelle(s) lésion(s) T2 et/ou prenant le gadolinium dans une IRM de suivi, quel qu'en soit le moment par rapport à une IRM de départ - ou ➤ Deuxième attaque clinique
0 Progression neurologique insidieuse évoquant une SEP (PPMS: SEP primaire progressive)	0	DIT: Une année de progression de la maladie (déterminée rétrospectivement ou prospectivement) ET 2 ou 3 des critères suivants : ➤ DIS cérébrale, démontrée par ≥1 lésion T2 dans les régions caractéristiques de la SEP (périventriculaire, juxtacorticale, ou infratentoriale) - ou ➤ DIS médullaire, sur la base de ≥2 lésions T2 médullaires - or ➤ LCR positif (démontré par bandes oligoclonales et/ou index IgG élevé)

ANNEXE 5 :

Les critères de Mac Donald (Polman, 2011) révisés en 2017:

Les modifications qui y ont été ajoutées :

- 1- Chez un patient ayant une présentation typique de CIS et remplissant les critères cliniques ou IRM de DIS (dissémination dans l'espace), sans meilleure explication pour la présentation clinique, la présence de BOC (bandes oligoclonales) spécifiques dans le LCR permet de faire le diagnostic de SEP. Cet élément est ainsi ajouté aux critères McDonald de 2010.
 - 2- Les lésions IRM symptomatiques et asymptomatiques peuvent être pris en compte pour déterminer la DIS (dissémination dans l'espace) et la DIT (dissémination dans l'espace), alors que dans les critères de 2010, la lésion symptomatique chez un patient présentant une atteinte clinique du tronc cérébral ou de la moelle ne pouvait pas être prise en compte comme preuve de la DIS ou DIT dans les critères de 2010.
 - 3- Les lésions corticales et juxtacorticales peuvent être utilisés pour établir les critères IRM de DIS, contrairement aux critères de 2010.
 - 4- Les critères diagnostiques pour les SEP progressives d'emblée sont les mêmes en 2017 qu'en 2010 en dehors de celles suscités.
 - 5- Au moment du diagnostic, une forme clinique évolutive devrait être précisée et périodiquement réévaluée en fonction des informations accumulées.
- + Dissémination dans l'espace (critères MacDonald révisés en 2017) :

Tableau IX : Les critères de Mac Donald (Polman, 2011) révisés en 2017.

MCDONALD 2017 – DÉBUT À POUSSÉE

Présentation clinique	Données supplémentaires nécessaires pour le diagnostic de SEP
≥ 2 poussées cliniques et preuve clinique objective de ≥ 2 lésions	Aucune
≥ 2 poussées cliniques et preuve clinique objective d'une lésion	DIS démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC OU par IRM
1 poussée clinique et preuve clinique objective de ≥ 2 lésions	DIT démontrée par une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU BOC spécifiques du LCR
1 poussée clinique et preuve clinique objective d'une lésion	DIS démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC OU par IRM DIT démontrée par une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU BOC spécifiques du LCR

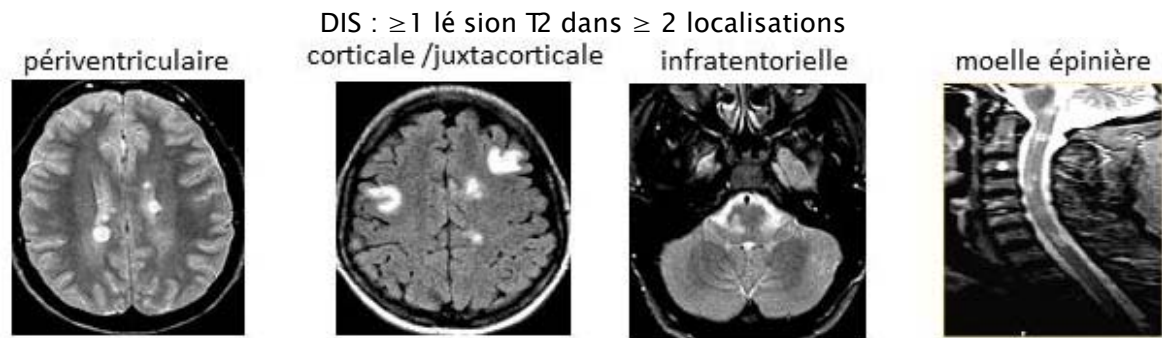


Figure 23 : Présentation radiologique des critères de Mac Donald (Polman, 2011) révisés en 2017.

- + Les modifications par rapport aux critères de 2010 :
 - Pas de distinction entre lésions symptomatiques et asymptomatiques
 - Les lésions corticales et juxtacorticales peuvent être utilisées
- + + La Dissémination temporelle à l'IRM peut être démontrée par :
 - la présence simultanée de lésions rehaussées et non rehaussées par le gadolinium à n'importe quel moment
 - OU par une nouvelle lésion hyperintense T2 ou une lésion rehaussée par le gadolinium sur une IRM de suivi, en comparaison à un examen de référence, indépendamment du moment de la réalisation de cette IRM de référence.
- + Les modifications par rapport aux critères de 2010 :

Par rapport aux critères de 2010, il n'y a plus de distinction entre les lésions symptomatiques et asymptomatiques.

****Critères de McDonald 2017 de la SEP progressive d'emblée :**

- + Une SEP progressive d'emblée peut être diagnostiquée par :
 - ≥ 1 en de progression du handicap (déterminé rétrospectivement ou prospectivement) libre de poussée clinique
 - Plus de 2 des 3 critères suivants :
 - ◇ ≥ 1 lésion hyper-T2 dans ≥ 1 localisation cérébrale caractéristique de la SEP (périventriculaire, corticale/juxtacorticale ou infratentorielle).
 - ◇ ≥ 2 lésions hyper-T2 dans la moelle épinière
 - ◇ Démonstration de la présence de BOC dans le LCR.

ANNEXE 6:

Tableau X : Echelle de cotation de l'handicap : Expanded Disability Status Scale (EDSS).

Cotation	Caractéristiques
0.0	Examen neurologique normal (tous scores à 0).
1.0	Absence de l'handicap fonctionnel, signes minimes (score 1) d'atteinte d'une des fonctions.
1.5	Absence de l'handicap fonctionnel, signes minimes (score 1) d'atteinte d'au moins 2 fonctions.
2.0	Handicap fonctionnel minime dans une des fonctions (1 fonction, score 2 ; les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap fonctionnel minime dans 2 fonctions (2 fonctions, score ; les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap fonctionnel modéré dans une fonction ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions, mais malade totalement ambulateur (1 fonction score 3, les autres 0 ou 1 ; ou 3 ou 4 fonctions score 2 ; les autres 0 ou 1).
3.5	Totalement ambulateur ; comme 3.0, mais atteintes combinées différentes (1 fonction score 3 et 1 ou 2 score 2, ou 2 fonctions score 3 ; ou 5 fonctions score 2 ; les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12 h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 fonction à 4, les autres 0 ou 1, ou atteinte combinée de plusieurs fonctions à des scores inférieurs à 4, mais supérieurs à ceux notés en 3.5. Le patient peut 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 et capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : 1 fonction à 4, les autres à 0 ou 1, ou atteinte combinée de plusieurs fonctions à des scores inférieurs à 4, mais supérieurs à ceux notés en 3.5. Le patient peut marcher sans aide ni repos 300 m environ.
5.0	Peut marcher seul 200 m sans aide ni repos, handicap fonctionnel suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale ; en général une fonction à 5, les autres 0 ou 1, ou combinaisons diverses supérieures à 4.5
5.5	Peut marcher 100 m seul, sans aide ni repos ; handicap fonctionnel suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale

Tableau "suite"

Cotation	Caractéristiques
6.0	Aide unilatérale (canne, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire.
6.5	Aide permanente et bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) pour marcher 20 m sans s'arrêter.
7.0	Ne peut marcher plus de 5 m avec aide; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue seul le transfert, est en fauteuil roulant au moins 12 h par jour.
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, ne peut y rester toute la journée et peut avoir besoin d'un fauteuil électrique.
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.
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée; garde un usage partiel des membres supérieurs; conserve quelques fonctions élémentaires.
9.0	Patient grabataire; ne pouvant que communiquer et manger.
9.5	Patient totalement impotent; ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer.
10.0	Décès lié à la SEP.

ANNEXE 7:

Dé tail de lacotation des paramè tres fonctionnels de l'é chelle EDSS:

I. Fonction pyramidale

- 0. Normale
- 1. Perturbé e sans handicap
- 2. Handicap minimal
- 3. Paraparé sie ou hémiparésie faible/modé rée monoparé sie sévère
- 4. Paraparé sie ou hémiparésie marquée; quadriparé sie modérée; ou monoplé gie
- 5. Paraplé gie hé miplégie ou quadriparésie marquée
- 6. Quadriplé gie
- V. Inconnue

II. Fonction cé rébelleue

- 0. Normale
- 1. Perturbé e sans handicap
- 2. Ataxie dé butante
- 3. Ataxie du tronc ou d'un membre modé rée
- 4. Ataxie sé vère touchant tous les membres
- 5. L'ataxie ne permet plus la ré alisation de mouvements coordonnés
- V. Inconnue

III. Fonction du tronc cé é bral

- 0. Normale
- 1. Examen anormal, pas de gê ne fonctionnelle
- 2. Nystagmus modé ré ou autre handicap modéré
- 3. Nystagmus sé vère; faiblesse extra-oculaire handicap modé ré dautres nerfs crâ niens
- 4. Dysarthrie ou autre handicap marqué
- 5. Dans l'impossibilité davaler ou de parler
- V. Inconnue

IV. Fonction sensitive

- 0. Normale
- 1. Perception des vibrations ou reconnaissance de figures dessinées sur la peau seulement diminuée
- 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 de figures dessinées) dans 3 ou 4 membres
- 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 1 ou 2 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 1 ou 2 membres ; ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et /ou diminution sévère de la perception proprioceptive dans plus de 2 membres.
- 5. Perte de la sensibilité dans 1 ou 2 membres ; ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et /ou perte de la sensibilité proprioceptive sur la plus grande partie du corps en dessous de la tête

V. Transit intestinal et fonction urinaire

- 0. Normal
- 1. Rétention urinaire légère 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. Perte de la sensibilité en dessous de la tête
- V. Inconnue

VI. 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 une 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 maximum (avec correction) de 0.1 à 0.2 ; ou niveau 3 et acuité maximale de l'autre œil de 0.3 ou moins
5. Œil le plus atteint avec acuité visuelle maximale (correction) inférieure à 0.1 ; ou niveau 4 et acuité visuelle maximale de l'autre œil de 0.3 ou moins
6. Niveau 5 plus acuité visuelle maximale du meilleur œil de 0.3 ou moins
- V. Inconnue

VII. Fonction cérébrale(ou mentale)

0. Normale
1. Altération isolée de l'humeur (n'interfère pas avec le score DSS)
2. Diminution légère de l'attention
3. Diminution modérée de l'attention
4. Diminution marquée de l'attention ("chronic brain syndrome" modéré)
5. Démence ou "chronic brain syndrome" sévère
- V. Inconnue

VIII. Autres fonctions

0. Pas d'altération
1. Toute autre perturbation neurologique attribuable à la SEP (à spécifier)
- V. Inconnue

ANNEXE 8 :**Pré valence et incidence de la SEP dans le monde entier.**

Country	Latitude	Prevalence ^a (per 100,000)	Incidence ^a (per 100,000/year)
<i>Europe</i>			
Austria	46.27 N–49.00 N	98	
Baltic Republics, Belarus, Ukraine	44.20 N–59.33 N	25–55	
Belgium	49.30 N–51.30 N	74	
Bulgaria	41.15 N–44.10 N	45	
Croatia	42.24 N–46.31 N	28–122	5.9
Cyprus	34.34 N–35.41 N	39	
Czech Republic	48.33 N–51.00 N	89	
Denmark	54.34 N–57.44 N	112	4.6
England, Wales	49.57 N–55.48 N	74–140	4.7
Finland	59.47 N–70.03 N	54–110	1.8–5.2
France	42.27 N–51.00 N	25–58	
Germany	47.15 N–54.42 N	54–150	1.9–4.6
Greece	35.00 N–41.41 N	10–39	1.8
Hungary	45.45 N–48.33 N	32–79 (Gypsies – 5–98)	0.8–7
Iceland	63.22 N–66.30 N	120	4.1
Ireland	51.25 N–55.23 N	190	
Italy	36.38 N–47.03 N	33–81	1.1–4.2
Sardinia	38.51 N–41.18 N	157	6.6
Macedonia	40.51 N–42.22 N	16	
Malta	35.48 N–36.04 N	4	
The Netherlands	50.45 N–53.33 N	76	5.9
Norway	57.58 N–71.10 N	21–132	3.2–8.7
Orkney Islands	58.40 N–59.23 N	287	
Poland	49.00 N–54.50 N	43–62	
Portugal	36.57 N–42.08 N	47	
Rumania	43.37 N–48.13 N	26	
Russia-European	41.14 N–76.59 N	24–55	
Scotland	54.37 N–58.40 N	145–200	7.2
Serbia	42.14 N–46.10 N	42	
Slovenia	45.25 N–46.51 N	83	2.9
Spain	36.00 N–43.47 N	32–75	2.1–4.6
Sweden	55.20 N–69.03 N	96–154	4.2–4.8
Switzerland	45.49 N–47.48 N	110	

Country	Latitude	Prevalence ^a (per 100,000)	Incidence ^a (per 100,000/year)
<i>Europe</i>			
Austria	46.27 N–49.00 N	98	
Baltic Republics, Belarus, Ukraine	44.20 N–59.33 N	25–55	
Belgium	49.30 N–51.30 N	74	
Bulgaria	41.15 N–44.10 N	45	
Croatia	42.24 N–46.31 N	28–122	5.9
Cyprus	34.34 N–35.41 N	39	
Czech Republic	48.33 N–51.00 N	89	
Denmark	54.34 N–57.44 N	112	4.6
England, Wales	49.57 N–55.48 N	74–140	4.7
Finland	59.47 N–70.03 N	54–110	1.8–5.2
France	42.27 N–51.00 N	25–58	
Germany	47.15 N–54.42 N	54–150	1.9–4.6
Greece	35.00 N–41.41 N	10–39	1.8
Hungary	45.45 N–48.33 N	32–79 (Gypsies – 5–98)	0.8–7
Iceland	63.22 N–66.30 N	120	4.1
Ireland	51.25 N–55.23 N	190	
Italy	36.38 N–47.03 N	33–81	1.1–4.2
Sardinia	38.51 N–41.18 N	157	6.6
Macedonia	40.51 N–42.22 N	16	
Malta	35.48 N–36.04 N	4	
The Netherlands	50.45 N–53.33 N	76	5.9
Norway	57.58 N–71.10 N	21–132	3.2–8.7
Orkney Islands	58.40 N–59.23 N	287	
Poland	49.00 N–54.50 N	43–62	
Portugal	36.57 N–42.08 N	47	
Rumania	43.37 N–48.13 N	26	
Russia-European	41.14 N–76.59 N	24–55	
Scotland	54.37 N–58.40 N	145–200	7.2
Serbia	42.14 N–46.10 N	42	
Slovenia	45.25 N–46.51 N	83	2.9
Spain	36.00 N–43.47 N	32–75	2.1–4.6
Sweden	55.20 N–69.03 N	96–154	4.2–4.8
Switzerland	45.49 N–47.48 N	110	

<i>North America</i>			
Canada	41.43 N–83.04 N	55–248	
USA	24.31 N–49.00 N	22–177	2.7–7.5
<i>Central and South America</i>			
Mexico	14.32 N–32.42 N	5	
Venezuela	00.39 N–12.11 N	2	
Brazil	33.45 S–05.15 N	4	
Peru	18.20 S–00.02 S	4	
Uruguay	34.58 S–30.05 S	30	
Argentina	55.03 S–21.47 S	18	
<i>Asia</i>			
China	18.10 N–53.33 N	1	
India	08.04 N–35.58 N	1–26	
Japan	24.02 N–45.31 N	2–9	
Malaysia	00.51 N–07.20 N	2	
Siberia	49.06 N–81.15 N	12–41	
Southern former Soviet Union	35.08 N–55.25 N	1–19	
Taiwan	21.53 N–25.17 N	2	
<i>Middle East</i>			
Iran	25.03 N–39.46 N	44	3.6
Israel	29.29 N–33.19 N	Jews – 19–68 Arabs – 14	1.3–3.1 0.7
Jordan	21.53 N–29.11 N	7	
Kuwait	28.31 N–30.05 N	6–31	2.6
Saudi Arabia	16.22 N–32.08 N	8	
<i>Africa</i>			
Libya	19.31 N–33.09 N	6–9	
Morocco	27.40 N–35.55 N	17	
South Africa	34.50 S–22.07 S	3	
Tunisia	30.15 N–37.20 N	10	
<i>Australasia</i>			
Australia	43.38 S–09.13 S	11–74	2.4
New Zealand	47.17 S–37.07 S	24–77	2.7–6.4

ANNEXE 9 :**Comparaison de la prévalence de la SEP dans certaines régions du monde:**

	Etude	Prévalence
Pays du Maghreb	Algérie	
	• Chaouch (1984)	10
	• Draï .R.Arezki(2005)	21
	• Draï .R.Arezki(2012)	23,7
	Tunisie	10
	• Ben hamida (1977)	8
	• Attia Romdhane et al (1993)	21
	• Gouider et al (2011)	4
	Lybie	
	• Radhakrishnan (1985)	
Moyen Orient	Jordanie	
	• El Salem et al (2006)	39
	Qatar	
	• Deleu et al (2012)	64,5
	Emirats arabes :	
	• Inshasi et al (2011)	54,7
	Arabie saoudite	
	• Al Deeb(2009)	30
	Iran	
	• Sahraian (2010)	51,9
Europe	• Etemadifar et al (2011)	73,3
	Turquie	
	• Celik (2010)	33,9
	• Turk Boru (2011)	61
	France	
	• Fromont et al (2010)	94,7
	Espagne	
	• Bufill(1995)	58
	• Fernández.et al (2012)	125
	Portugal	
Amérique du Nord	• De Sà (2006)	46,3
	Suède	
	Ahlgren(2011)	188,9
	Canada	
	• Beck(2005)	240
	Etats-Unis	
	Curtis (2010)	44-114
	Amérique du Sud	
	Argentine	
	• Cristiano (2009)	14-19,8
Asie	Chine	
	• Jin Bian(1992)	1,4
	• Hu (2011)	2,3
	Japon	
	• Houzen(2008)	13,1
	Inde	
	• Pandit(2008)	1-26

ANNEXE 10 :

Classification des formes évolutives d'après Lublin et al (1996) :

La SEP rémittente ou relapsing remitting multiple sclerosis (SEP-R) (*Figure 1*) évolue par poussées bien individualisables laissant (figure 1B) ou non (figure 1A) des séquelles sans progression du handicap entre les poussées.

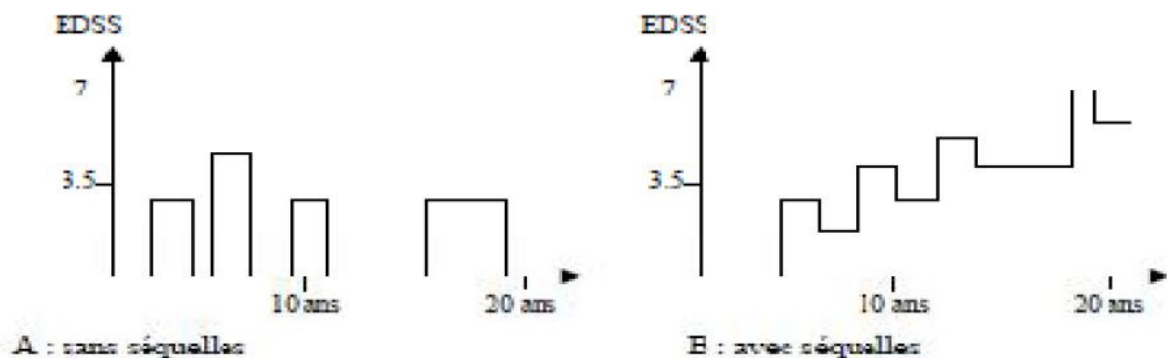


Figure 1: Forme rémittente

La SEP secondairement progressive ou secondary progressive multiple sclerosis (SEP-SP) (*Figure 2*) dans laquelle après une phase initiale rémittente, on observe une progression du handicap sans (A) ou avec (B) des poussées surajoutées suivies de rémission minimales et de plateau.

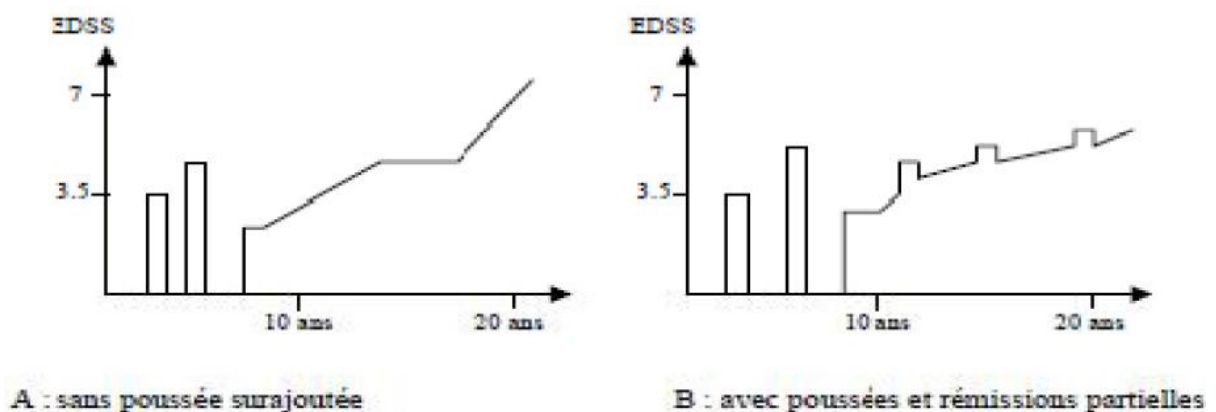


Figure 2 : Forme secondairement progressive.

La SEP progressive primitive ou primary progressive multiple sclerosis (SEP-PP) (*Figure 3*) est caractérisée par une évolution progressive d'emblée sans poussée individualisable. Des fluctuations minimales et des phases de plateau sont admises.

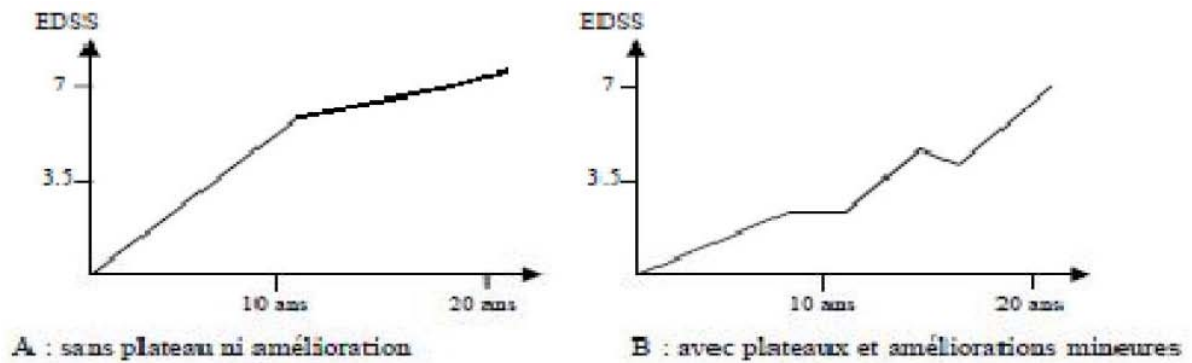


Figure 3: Forme primitivement progressive.

La SEP progressive avec poussées ou progressive relapsing multiple sclerosis (SEPPR) (Figure 4) est caractérisée par une progression dès le début avec des poussées nettes suivies ou non de rémissions et une progression continue entre les poussées.

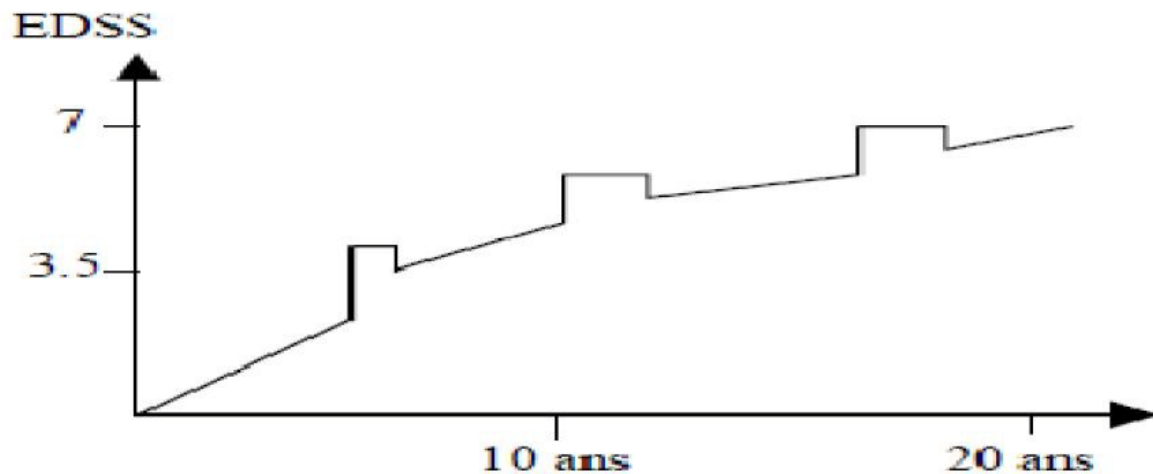


Figure 4: Forme progressive avec poussée



RESUMES



Résumé

Introduction: La sclérose en plaques est une affection neurologique chronique et invalidante, c'est la première cause non traumatique du handicap moteur acquis chez le sujet jeune. L'arsenal thérapeutique ne cesse de s'enrichir, notamment avec l'arrivée de nouvelles molécules avec une efficacité supérieure et une tolérance meilleure qui vont, à terme, probablement améliorer la stratégie thérapeutique.

Objectif : Evaluer les particularités cliniques, radiologiques et évolutives des patients atteints de la sclérose en plaques, ayant nécessité la mise sous Rituximab.

Matériels et Méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive s'intéressant aux aspects cliniques, biologiques, radiologiques et évolutives de patients présentant une sclérose en plaques, ayant eu recours à un traitement par Rituximab durant 6 mois, colligés dans le service de neurologie du CHU Mohamed VI de Marrakech sur une période de 3 ans, s'étalant du mois de Février 2019 au mois de Décembre 2021.

Résultats: Le nombre de patients correspondants aux critères d'inclusion retenus, était de 20 patients, dont 75% étaient de sexe féminin. L'âge moyen de début des symptômes était de 27,5 ans, tandis que l'âge du diagnostic était de 29,6 ans. Les signes fonctionnels inauguraux étaient dominés par le déficit moteur (90%), suivi par les troubles sensitifs (45%). Par ailleurs, la forme évolutive majoritaire était la sclérose en plaques rémittente-récurrente avec 80% de nos patients, suivie de la forme primaire progressive avec 10% et la forme secondairement progressive avec 10%. A 6 mois du traitement, il existait une réduction significative du nombre de poussées et du score du handicap EDSS, dans notre population. De plus, 73,33% des patients présentaient une réduction de la charge lésionnelle à l'IRM après 6 mois. Aucun effet secondaire n'a été retrouvé dans notre sous-groupe.

Discussion : A travers cette étude, nous avons constaté une concordance globale du profil de nos patients avec les autres séries de la littérature . Ainsi, l'âge jeune , la pré dominance féminine , la pré pondérance du déficit moteur , la charge lésionnelle importante à l'imagerie cérébrale, la prise de contraste des lésions et l'atrophie représentaient les particularités de notre sous-groupe, nécessitant le recours au Rituximab. Ce dernier s'est avéré aussi bien efficace que les autres traitements, avec peu d'effets secondaires.

Conclusion: L'arsenal thérapeutique dans la sclérose en plaques est grandissant . Notre étude montre une efficacité clinique à 6 mois de traitement . Le profil de tolérance du Rituximab semble meilleur. Dans l'espoir qu'on lui attribuera l'autorisation de mise en marché dans le traitement de la sclérose en plaques.

Abstract

Introduction: Multiple sclerosis is a chronic and disabling neurological condition, it is the first non-traumatic cause of acquired motor disability in young people. The therapeutic arsenal continues to grow, in particular with the arrival of new molecules with greater efficacy and better tolerance which will, in the long term, probably improve the therapeutic strategy.

Objective: To assess the clinical, radiological and evolutionary characteristics of patients with multiple sclerosis who required initiation of Rituximab.

Materials and Methods: This was a descriptive retrospective study focusing on the clinical, biological, radiological and evolutionary aspects of patients with multiple sclerosis, having used treatment with Rituximab for 6 months, collected in the neurology department of the CHU Mohamed VI of Marrakech over a period of 3 years, spanning from February 2019 to December 2021.

Results: The number of patients corresponding to the selected inclusion criteria was 20 patients, 75% of whom were female. The average age of onset of symptoms was 27.5 years, while the age of diagnosis was 29.6 years. The inaugural functional signs were dominated by motor deficit (90%), followed by sensory disturbances (45%). In addition, the predominantly progressive form was relapsing-remitting multiple sclerosis with 80% of our patients, followed by the primary progressive form with 10% and the secondarily progressive form with 10%. At 6 months of treatment, there was a significant reduction in the number of relapses and the EDSS handicap score in our population. In addition, 73.33% of patients presented a reduction in lesion burden on MRI after 6 months. No side effects were found in our subgroup.

Discussion: Through this study, we observed an overall agreement of the profile of our patients with the other series in the literature. Thus, the young age, the predominance of women, the preponderance of the motor deficit, the significant lesion load on cerebral imaging, the contrast enhancement of the lesions and atrophy represented the peculiarities of our subgroup, requiring the use of Rituximab. The latter has been shown to be as effective as other treatments, with few side effects.

Conclusion: The therapeutic arsenal for multiple sclerosis is growing. Our study shows clinical efficacy after 6 months of treatment. The safety profile of Rituximab appears to be better. In the hope that it will be granted marketing authorization for the treatment of multiple sclerosis.

ملخص

مقدمة: التصلب اللويحي هو حالة عصبية مزمنة ومعيقة، وهو السبب الرئيسي غير الرضحي للإعاقة الحركية المكتسبة لدى الشباب. تستمر الترسانة العلاجية في النمو، لا سيما مع اكتشاف جزيئات جديدة ذات فعالية أكبر، والتي من شأنها، تحسين الاستراتيجية العلاجية على الأرجح.

الهدف: تقييم الخصائص السريرية والإشعاعية والتطورية للمرضى الذين يعانون من التصلب اللويحي الذين تطلبوا بدء تناول ريتوكسيماب.

المواد والطرق: كانت هذه دراسة وصفية بأثر رجعي ركزت على الجوانب السريرية والبيولوجية والإشعاعية والتطورية للمرضى الذين يعانون من التصلب اللويحي، بعد أن لجأوا إلى العلاج باستخدام ريتوكسيماب لمدة 6 أشهر، والتي تم جمعها في قسم طب الأعصاب في المستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش على مدى 3 سنوات، تمتد من فبراير 2019 حتى ديسمبر 2021.

النتائج: تم اختيار 20 مريضاً يتوافق مع معايير الاشتمال، 75٪ منهم من الإناث. يبلغ متوسط عمر ظهور الأعراض 27.5 سنة، بينما يبلغ سن التشخيص 29.6 سنة. يغلب على العلامات الوظيفية الافتتاحية العجز الحركي (90٪)، يليه الاضطرابات الحسية (45٪). بالإضافة إلى ذلك، فإن الشكل التدريجي السائد هو التصلب المتعدد الانتكاس والرادى مع 80٪ من مرضانا، يليه الشكل التدريجي الأولي بنسبة 10٪ والشكل التدريجي الثاني بنسبة 10٪. بعد 6 أشهر من العلاج، كان هناك انخفاض كبير في عدد الانتكاسات ودرجة الإعاقة في مجموعتنا. بالإضافة إلى ذلك، أظهر 73.33٪ من المرضى انخفاضاً في عبء الآفة على التصوير بالرنين المغناطيسي بعد 6 أشهر. لم يتم العثور على آثار جانبية في مجموعتنا الفرعية.

المناقشة: من خلال هذه الدراسة، لاحظنا اتفاقاً عاماً على ملف تعريف مرضانا مع السلاسل الأخرى. وهكذا، فإن صغر السن، وهيمنة النساء، وكثرة العجز الحركي، وحمل الآفة الكبيرة على التصوير الدماغية، وتعزيز التباين في الآفات والضمور يمثل خصائص مجموعتنا الفرعية، التي تتطلب استخدام ريتوكسيماب. وقد ثبت أن هذا الأخير فعال مثل العلاجات الأخرى، مع القليل من الآثار الجانبية.

الخلاصة: إن الترسانة العلاجية لمرض التصلب اللويحي آخذة في الازدياد. تظهر دراستنا فعالية إكلينيكية بعد 6 أشهر من العلاج، مع القليل من الآثار الجانبية. على أمل أن يتم منح ريتوكسيماب ترخيص تسويق لعلاج مرض التصلب اللويحي.



BIBLIOGRAPHIE



1. **Compston A, Coles A.**
Multiple sclerosis. Lancet. 2008;(372): p. 1502-17.
2. **M El alaoui Fares, Jean-Philippe Azulay.**
Congrès annuel de la Société Marocaine de Neurologie , sclérose en plaques et maladie de Parkinson. Doctinews. 2011 juin 03;(34).
3. **Milo R, Kahana E.**
Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment. Autoimmunity Reviews 2010 ; 9 : 387- 94.
4. **Vukusic S, Van Bockstael V, Gosselin S, Confavreux C.**
Regional variations in the prevalence of multiple sclerosis in French farmers. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007 juillet ;(78(7)): p. 707-9.
5. **F. Patti M. P. Amato M. Trojano C. Solaro A. Pappalardo V. Zipoli E. Portaccio D. Paolicelli A. Paolillo F. S. Mennini A. Marcellusi C. Ricci M. A. Battaglia.**
Multiple sclerosis in Italy: cost-of-illness study. Neurol Sci. 2011;(32): p. 787-794.
6. **Confavreux C, Aimard G, Devic M.**
Evolution et pronostic de la sclérose en plaques. Rev Prat. 1980; 30(31): p. 2089-98.
7. **Bernet-Bernady P, Preux PM, Preux C, Dumas M, Vallat JM, Couratier P.**
Etude descriptive de 199 patients atteints de sclérose en plaques à partir du programme EDMUS. Rev Neurol (Paris). 2000 janvier;(156 (1)): p. 41-46.
8. **Coustans M, Le Duff F, Brunet P, Le page E, Chaperon J, Edan G.**
Facteurs pronostiques de la sclérose en plaques résultats d'une étude de 243 patients de la clinique de la sclérose en plaques à Rennes. Rev Neurol. 2000;(156 (suppl :1) : S 50).
9. **Vermersch P.**
Sclérose en plaques: épidémiologie, physiopathologie, diagnostic, évolution La revue du praticien. 2000;(50): p. 189-97.
10. **Al Zemmouri K, Yahiaoui M, el alaoui M, Chkili T, Medjel A.**
La sclérose en plaques au Maroc Mar med. 1980;(11(4)): p. 419-416.
11. **Ben Hamida M.**
La sclérose en plaques en Tunisie : Étude clinique de 100 observations. Rev Neurol. 1977;(133(2)): p. 109-117.

12. **Ait benhaddou.E, Alhyan.M, Belahcene.MF, Benomar, Bourazza.A, Chtaou.N et al.**
Demographic and clinical manifestation and course of multiple sclerosis a retrospective study. WCN. 2011: p. 963.
13. **Aniba K, Louhab N, Hamdi J, Kissani N.**
Profile of multiple sclerosis in South Morocco. Eur Neurol. 2004;(11(Suppl.2)): p. 183–331.
14. **Drai R, Amrar Z, Baadoud N et al.**
Estimation de la prevalence de la sclérose en plaques dans la ville de Blida –Algérie. Rev neurol. 2005;(161(4) : F9).
15. **Bedrane Barka Zahira.**
Prévalence formes cliniques, évolution et traitement de la sclérose en plaques dans la région de Tlemcen Thèse de doctorat en sciences médicales; 2013.
16. **Lau KK, Wong WW, Sheng B, Yu IT, Fung BH, Li HL, Ma KF, Wong LK, Li PC.**
The clinical course of multiple sclerosis patients in Hong Kong. J Neurol Sci. 2008 mai;(15;268(1–2)): p. 78–82.
17. **Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsi L, Milanov I.**
The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. Eur J Neurol. 2006 juillet;(13(7)): p. 700–22.
18. **Cordova J, Vargas S, Sotelo J.**
Western and Asian features of multiple sclerosis in Mexican Mestizos. Clin Neurol Neurosurg. 2007 février; 109(2): p. 146–51.
19. **Benamer HT, Ahmed ES, Al-Din AS, Grosset DG.**
Frequency and clinical patterns of multiple sclerosis in Arab countries: a systematic review. J Neurol Sci. 2009 mars; 278(1–2): p. 1–4.
20. **Yamout.B, Barada.W, Tohme.RA, Mehio–Sibai.A, Khalifeh.R, El Haggi.T.**
Clinical characteristics of multiple sclerosis in Lebanon. Journal of the Neurological Sciences. 2008;(270): p. 88–93.
21. **El-Salem K, Al-Shimmery E, Horany K, Al-Refai A, Al-Hayk K, Khader Y.**
Multiple sclerosis in Jordan: A clinical and epidemiological study. J Neurol. 2006 septembre; 253(9): p. 1210–6.

22. **Jeannin.S, Berthier.F, Lebrun.C.**
Caractéristiques phénotypiques et évolutives de la SEP chez des patients originaires du Maghreb et suivis au CHRU de Nice. *Rev Neurol (Paris)*. 2007; 163(4): p. 440–447.
23. **Debouverie M, Pittion–Vouyovitch S, Louis S, et al. I**
Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Lorraine, Eastern France. *Mult Scler*. 2007; 13(8): p. 962–7.
24. **Gall JC, Hayles AB, Siekert RG, Keith HM.**
Multiple sclerosis in children. A clinical study of 40 cases with onset in childhood. *Pediatrics*. 1958; 21(5): p. 703–9.
25. **Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, Suissa S, Tardieu M.**
On behalf of the KIDSEP Study Group. Prognostic factors for early severity in a childhood multiple sclerosis cohort. *Pediatrics*. 2006; 118(3): p. 1133–9.
26. **Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al.**
Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med*. 2007; 356(25): p. 2603–13.
27. **Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al.**
The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. Clinical course and disability. *Brain*. 1989; 112(Pt 1): p. 133– 46.
28. **Alonso A, Hernan MA.**
Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurol*. 2008;(71): p. 129–35.
29. **Gilden DH.**
Infectious causes of multiple sclerosis. *Lancet Neurology*. 2005;(4): p. 195–202.
30. **Ascherio A. and Munger K.L.**
Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. *Annals of Neurology*. 2007;(61): p. 288–299.
31. **Nete M. Nielsen, M, Tine Westergaard, Morten Frisch, and al.**
Type 1 Diabetes and Multiple Sclerosis, A Danish Population–Based Cohort Study. *Arch Neurol*. 2006;(63): p. 1001–1004.

32. **Antonovsky A, Leibowitz U, Smith Ha, Medalie JM, Balogh M, Kats R, Halpern L, Alter M.**
Epidemiologic study of multiple sclerosis in Israel . I. An overall review of methods and findings. Arch Neurol. 1965 août 13; 13: p. 183-193.
33. **Ghadirian P, Dadgostar B, Azani R, Maisonneuve P.**
A case-control study of the association between socio-demographic, lifestyle and medical history factors and multiple sclerosis. Can J Public Health Jul-Aug. 2001; 92(4): p. 281-5.
34. **Hernan MA, Olek MJ, Ascherio A.**
Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. Am J Epidemiol. 2001 juillet; 154(1): p. 69-74.
35. **Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Hashmi K, Abdelrahman N, Stosic M, Dwyer M, et al.**
Smoking is associated with increased lesion volumes and brain atrophy in multiple sclerosis. Neurology. 2009 août 18; 73(7): p. 504-10.
36. **Rejdak K, Eikelenboom MJ, Petzold A, Thompson EJ, Stelmasiak Z, Lazeron RH, et al.**
CSF nitric oxide metabolites are associated with activity and progression of multiple sclerosis. Neurology. 2004 octobre 26; 63(8): p. 1439-45.
37. **Trapp BD, Ransohoff R, Rudick R.**
Axonal pathology in multiple sclerosis: relationship to neurologic disability. Curr Opin Neurol. 1999 juin; 12(3): p. 295-302.
38. **Hemminki K, Li X, Sundquist J, Hillert J, Sundquist K.**
Risk for multiple sclerosis in relatives and spouses of patients diagnosed with autoimmune and related conditions. Neurogenetics. 2009 février; 10(1): p. 5-11.
39. **Boukhlife, chaouch.M.**
Profil épidémiologique et évolutif de la sclérose en plaques dans la wilaya d'Alger . Thèse de médecine 1984.
40. **Sadovnik AD, Baird PA.**
The familial nature of multiple sclerosis: Age- corrected empiric recurrence risks for children and siblings of patients. Neurology. 1988;(38): p. 990- 991.
41. **Robertson NP, Fraser M, Deans J, Clayton N and al.**
Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. Brain. 1996;(119): p. 449-455.

42. **Fayç al Abbad**
Epidé miologie clinique de la sclérose en plaques en milieu hospitalier a propos de 186 cas: faculté de medecine et de pharmacie de rabat; 2012.
43. **AmmarN, Gouider-Khouja.N, Hentati.F.**
É tude comparative des aspects cliniques et paracliniques de la sclé rose en plaques en Tunisie. rev neurol. 2009;(162): p. 6-7.
44. **Sekkat Z, Ongagna JC, Collongues N, Fleury M, Blanc F, de Seze J, le ré seau ALSACEP**
Sclé rose en plaques sans traitement de fond : analyse caracté ristique de 70 patients non traité s sur une cohorte de 1187 patients. Rev Neurol. 2012 avril; 168(4): p. 338-343.
45. **Lee SS, Sohn EH, Nam SW.**
Preliminary studies on the clinical features of multiple sclerosis in Korea . J Clin Neurol . 2006 dé cembre; 2(4): p. 231-7.
46. **Matthews WB, Compston A, Allen IV, Martyn CN. McAlpine's**
Multiple sclerosis. second ed. london: Churchill Livingstone; 1991.
47. **Heinzlef O, Rouillet E.**
Sclé rose en plaques. É pidémiologie, diagnostic, histoire naturelle et pronostic. Rev Prat. 1996 dé cembre1; 46(19): p. 2373-9.
48. **Fryze W, Zaborski J, Członkowska A.**
Pain in the course of multiple. Neurol Neurochir Pol. 2002; 36(2): p. 275-84.
49. **Drai.R,Arezki.M.**
Prevalence de la sclerose en plaques dans la ville de Blida. Rev neurol. 2012 dé cember. p. 54-57.
50. **Barnes D, McDonald WI. T**
He ocular manifestations of multiple sclerosis. 2. Abnormalities of eye movements. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992;(55): p. 863-868.
51. **Haensch CA, Jö rg J**
Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. J Neurol. 2006 fevrier; 253 Suppl 1:13-9. Review.
52. **Amarenco G, Bosc S, Boiteau F.**
Les complications urologiques de la sclé rose en plaques, 180 cas. Presse Mé d 1996;(25): p. 1007-1010.

53. **Vukusic S, Moreau T, Bouhour F, Adeleine P, Confavreux C.**
Sclérose en plaques : évolution spontanée, histoire naturelle. *Neurol.* 201 septembre; 157(8-9 Pt 1): p. 753-6.
54. **Lublin FD, Reingold SC.**
For the National multiple sclerosis Society (USA) Advisory committee on clinical trials of New Agents in Multiple sclerosis. Defining the course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology.* 1996;(46): p. 907-11.
55. **Ouallet JC, Brochet B.**
Aspects cliniques , physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques .
Encyclopédie Médicochirurgicale 17-066-A-60; 2004.
56. **De Sèze J, Mackowiak A, Stojkovic T, Ferriby D, Hautecoeur P, Vermersch P.**
Formes progressives primaires de sclérose en plaques : application de nouveaux critères diagnostiques. *Rev Neurol (Paris).* 2002 mars; 158(3): p. 341-345.
57. **Poser S, Raun NE, Poser W.**
Age at onset, initial symptomatology and the course of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 1982;(66): p. 355-362.
58. **Comi G, Martinelli V, Flippi M, Leocani L, Rodegher M, Rovaris M, Giovannelli M.**
How early can we estimate transition into the progressive course from relapsing remitting multiple sclerosis? In: Siva A, Kesselring J, Thompson A, editors. *Frontiers in Multiple Sclerosis*. London: Martin Dunitz, the Livery House. 1999; p. 19-29.
59. **Salma Ahniba, Bouchal Siham, Naima Chtaou, Elmidaoui Aouatef, Zouhayr Souirti, Faouzi Belahsen.**
Rituximab dans le traitement de la sclérose en plaque : expérience du service de neurologie CHU Hassan II Fès, *Revue Neurologique*, Volume 176, Supplément, 2020, Page S118, ISSN 0035-3787.
60. **Pierre Durozard.**
Efficacité et tolérance du Rituximab dans une cohorte de patients présentant une SEP rémittente avec activité inflammatoire persistante sous traitement de seconde ligne : étude observationnelle, rétrospective, multicentrique. *Sciences du Vivant [q-bio]*. 2017.

61. **Bh Naegelin Y, Naegelin P, von Felten S, Lorscheider J, Sonder J, Uitdehaag BMJ, Scotti B, Zecca C, Gobbi C, Kappos L, Derfuss T.**
Association of Rituximab Treatment With Disability Progression Among Patients With Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2019 Mar 1;76(3):274–281. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.4239. PMID: 30615019; PMCID: PMC6439730.
62. **Torgauten HM, Myhr K–M, Wergeland S, Bø L, Aarseth JH, Torkildsen Ø.**
Safety and efficacy of rituximab as first- and second line treatment in multiple sclerosis – A cohort study. *Multiple Sclerosis Journal – Experimental, Translational and Clinical.* January 2021
63. **C. Dupel–Pottier.**
Critères diagnostiques de la sclérose en plaques en neuroimagerie . *Rev Neurol (Paris).* 2001;(157): p. 8–9, 949–962.
64. **Salzer J, Svenningsson R, Alping P, Novakova L, Björck A, Fink K, et al.**
Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology.* 15 nov 2016;87(20):2074–81.
65. **ANAES.**
Conférence de consensus sur la SEP, organisée par la Fédération Française de Neurologie. *Rev Neuro (Paris).* 2001 septembre ; 157(8–9, pt 2): p. 902–1192.
66. **Hess CW, Mills KR, Murray NM, Schreier TN.**
Magnetic brain stimulation: central motor conduction studies in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1987 décembre 22(6): p. 744–52.
67. **Fischer C, Mauguier F, Ibanez V, Courjon J.**
Visual, early auditory and somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis (917 cases). *Rev Neurol.* 1986;(142): p. 517–23.
68. **Ravnborg M, Liguori R, Christiansen P, Larsson H, Sorensen PS.**
The diagnosis reliability of magnetically evoked motor potentials in multiple sclerosis. *Neurology.* 1992 juillet; 42(7): p. 1296–301.
69. **Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, D’Amico R, Di Pietrantonj C, Beecher D, et al.**
Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis : a network meta – analysis. In: *The Cochrane Collaboration* , éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013

70. **Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G.**
Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing –remitting multiple sclerosis : a network meta –analysis. In: The Cochrane Collaboration , é diteur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015
71. **Papeix C, Lubetzki C, Lyon–Caen O.**
Traitements actuels de la sclé rose en plaques. La Presse Mé dicale 2010;39(3):381-388.
72. **Montalban, Xavier, Ralf Gold, Alan J Thompson, Susana Otero–Romero, Maria Pia Amato, Dhia Chandraratna, Michel Clanet, et al.**
« ECTRIMS/EAN Guideline on the Pharmacological Treatment of People with Multiple Sclerosis ». Multiple Sclerosis Journal, 2018, s. d., 25.
73. **Ruet A, Brochet B.**
Syndrome cliniquement isolé , la prise en charge thé rapeutique Neurologies 2012;15(148) :187–192
74. **Patrick Vermersch.**
Les traitements de fond de la sclé rose en plaques. Université de Lille, membre du Comité médico–scientifique de la Fondation ARSEP 2017.
75. **Ghezzi, Angelo.**
«European and American Guidelines for Multiple Sclerosis Treatment». Neurology and Therapy 7, no 2 (dé cembre2018): 189–94.
76. **Dargahi N, Katsara M, Tselios T, Androutsou M–E, de Courten M, Matsoukas J, et al.**
Multiple Sclerosis: Immunopathology and Treatment Update. Brain Sci. 7 juill 2017;7(7).
77. **Yamout BI, El–Ayoubi NK, Nicolas J, El Kouzi Y, Khoury SJ, Zeineddine MM.**
Safety and Efficacy of Rituximab in Multiple Sclerosis: A Retrospective Observational Study [Internet]. Journal of Immunology Research. 2018
78. **Scotti B, Disanto G, Sacco R, Guigli M, Zecca C, Gobbi C.**
Effectiveness and safety of Rituximab in multiple sclerosis: an observational study from Southern Switzerland. PLOS ONE. 14 mai 2018;13(5):e0197415.
79. **Bar–Or A, Fawaz L, Fan B, Darlington PJ, Rieger A, Ghorayeb C, et al.**
Abnormal B–cell cytokine responses a trigger of T–cell–mediated disease in MS? Ann Neurol. avr 2010;67(4):452-61.

80. **Li R, Rezk A, Miyazaki Y, Hilgenberg E, Touil H, Shen P, et al.**
Proinflammatory GM-CSF-producing B cells in multiple sclerosis and B cell depletion therapy. *Sci Transl Med.* 21 oct 2015;7(310):310ra166.
81. **Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al.**
B-cell depletion with Rituximab in relapsing –remitting multiple sclerosis . *N Engl J Med* . 14 fé vr 2008;358(7):676-88.
82. **Bar-Or A, Calabresi PAJ, Arnold D, Markowitz C, Shafer S, Kasper LH, et al.**
Rituximab in relapsing–remitting multiple sclerosis: a 72–week, open–label, phase I trial. *Ann Neurol* 2008;63:395R400.
83. **Naismith RT, Piccio L, Lyons JA, Lauber J, Tutlam NT, Parks BJ, et al.**
Rituximab add-on therapy for breakthrough relapsing multiple sclerosis: A 52–week phase II trial. *Neurology.* 8 juin 2010;74(23):1860-7.
84. **Alping P, Frisell T, Novakova L, Islam-Jakobsson P, Salzer J, Björck A et al.**
Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients: Rituximab vs Fingolimod. *Ann Neurol.* juin 2016;79(6):950-8.
85. **Spelman T, Frisell T, Piehl F, Hillert J.**
Comparative effectiveness of Rituximab relative to IFN- β or glatiramer acetate in relapsing–remitting MS from the Swedish MS registry. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 1 juin 2017;1352458517713668.
86. **Stubbs MJ, Low R, McGuckin S, Newton R, Thomas M, Westwood JP, et al.**
Comparison of Rituximab originator (MabThera) to biosimilar (Truxima) in patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* juin 2019;185(5):9127.
87. **Mullard A.**
Bracing for the biosimilar wave. *Nat Rev Drug Discov.* 01 2017;16(3):1524.
88. **Mitka M.**
FDA: increased HBV reactivation risk with ofatumumab or rituximab. *JAMA.* 2013;310:1664.

89. **Yeo W, Chan TC, Leung NWY, Lam WY, Mo FKF, Chu MT, et al.**
Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab . J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2009;27:605R11.
90. **Ram R, Ben-Bassat I, Shpilberg O, Polliack A, Raanani P.**
The late adverse events of rituximab therapy: rare but there ! Leuk Lymphoma . 2009;50:1083R95.
91. **Tony H-P, Burmester G, Schulze-Koops H, Grunke M, Henes J, Kö tter J et al.**
Safety and clinical outcomes of Rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID). Arthritis Res Ther. 13 mai 2011;13(3):R75.
92. **GRAID investigators, Rommer PS, Dö rner T, Freivogel K, Haas J, Kieseier BC, et al.**
Safety and Clinical Outcomes of Rituximab Treatment in Patients with Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica: Experience from a National Online Registry (GRAID). J Neuroimmune Pharmacol. mars 2016;11(1):1-8.
93. **Sorensen PS, Lisby S, Grove R, Derosier F, Shackelford S, Havrdova E, et al.**
Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing –remitting multiple sclerosis : a phase 2 study. Neurology. 18 fé vr 2014;82(7):573-81.
94. **Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, et al.**
Ocrelizumab in relapsing–remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo–controlled, multicentre trial. Lancet Lond Engl. 19 nov 2011;378(9805):1779-87.
95. **Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, et al.**
Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 19 2017;376(3):221-34.
96. **Durozard P, Maarouf A, Boutiere C, Ruet A, Brochet B, Vukusic S, et al.**
Efficacy of rituximab in refractory RRMS. Mult Scler. 2019;25(6):82836.
97. **Zecca C, Bovis F, Novi G, Capobianco M, Lanzillo R, Frau J, et al.**
Treatment of multiple sclerosis with rituximab: A multicentric Italian–Swiss experience. Mult Scler. 1 oct 2019;1352458519872889.

98. **Pucci E, Giuliani G, Solari A, Simi S, Minozzi S, Di Pietrantonj C, et al.**
Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 5 oct 2011;(10):CD007621.
99. **Van de Wyngaert FA, Beguin C, D'Hooghe MB, Doms G, Lissioir F, Carton H, et al.**
A double-blind clinical trial of mitoxantrone versus methylprednisolone in relapsing, secondary progressive multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg.* déc 2001;101(4):210-6.
100. **Van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE, Lacey S, Lehane PB.**
Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. *J Rheumatol.* 1 oct 2015;42(10):1761-6.
101. **He D, Guo R, Zhang F, Zhang C, Dong S, Zhou H.**
Rituximab for relapsing- remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 6 déc 2013;(12):CD009130.
102. **De Flon P, Gunnarsson M, Laurell K, Söderström L, Birgander R, Lindqvist T, et al.**
Reduced inflammation in relapsing-remitting multiple sclerosis after therapy switch to rituximab. *Neurology.* 12 juill 2016;87(2):1417.
103. **Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F, Trojano M, Wiendl H, Patel RN, et al.**
Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(11):1190-1197.
104. **Hartung H-P, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al.**
Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet Lond Engl.* 21 déc 2002;360(9350):2018-25.
105. **Latimer-Cheung AE, Martin Ginis KA, Hicks AL, Motl RW, Pilutti LA, Duggan M, et al.**
Development of evidence-informed physical activity guidelines for adults with multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2013 ; 94 : 1829-36.
106. **Faure S.**
Médicaments de la sclérose en plaques. *Actualités Pharmaceutiques* 2016 ; 55: 55-9.
107. **Tourbah A, Lebrun-Frenay C, Edan G, Clanet M, Papeix C, Vukusic S, et al.**
MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2016 ; 22 : 1719-31.

108. **Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al.**
Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. The New England journal of medicine 2017 ; 376 : 209–20.
109. **Boye J, Elter T, Engert A.**
An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 2003 ; 14 : 520–35.
110. **Stuve O, Bennett JL, Hemmer B, Wiendl H, Racke MK, Bar-Or A, et al.**
Pharmacological treatment of early multiple sclerosis. Drugs 2008 ; 68 : 73–83.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للسالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

دور ريتوكسيماب في علاج مرض التصلب اللويحي الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2022/01/31

من طرف

السيدة إيمان حاكم

المزودة في 01 فبراير 1997 بالدار البيضاء

طبيبة داخلية بالمستشفى الجامعي محمد السادس - مراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

التصلب اللويحي - علاج - ريتوكسيماب - حدة - تطور

اللجنة

الرئيس

ن. كيسان

السيد

أستاذ في أمراض الدماغ والجهاز العصبي

المشرف

م. الشرع

السيد

أستاذ مبرز في الفيزيولوجيا

الحكم

ن. لوهاب

السيدة

أستاذة في أمراض الدماغ والجهاز العصبي