



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2017

Thèse N° 074/17

LE RITUXIMAB DANS LES AFFECTIONS NEUROLOGIQUES (a propos de 11 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18/04/2017

PAR

Mr. ELHAFIDI ANAS

Né le 11 Novembre 1991 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Rituximab - Neurologie - Auto-immune - Récepteur CD20

JURY

M. SQALLI HOUSSAINI TARIK	PRESIDENT
Professeur de Néphrologie	
M. BELAHSEN MOHAMMED FAOUZI	RAPPORTEUR
Professeur de Neurologie	
M. EL AZAMI EL IDRISI MOHAMMED	} JUGES
Professeur habilité d'Immunologie	
Mme. BERRADY RHIZLANE.....	
Professeur agrégé de Médecine interne	

PLAN

PLAN.....	1
I) INTRODUCTION	8
II) RAPPEL THEORIQUE	9
A. Les Pathologies auto-immunes	9
a. Définition du concept d'Auto-immunité.....	9
1. Auto-immunité physiologique	9
2. Auto-immunité pathologique	11
b. Mécanisme lésionnel des pathologies Auto-immunes	12
c. Définition d'une maladie Auto-immune sévère	13
d. Classification des Maladies Auto-immunes	13
e. Définition d'une maladie Auto-immune sévère :	14
f. L'Auto-immunité en Neurologie.....	15
B. La biothérapie	17
C. Le RITUXIMAB (MABTHERA®)	18
1. Définition	18
2. Historique et rationnel d'utilisation	19
3. Molécule CD20 : la cible	20
4. Mécanismes d'action du RITUXIMAB :	23
a. L'apoptose :	24
b. La cytotoxicité dépendante du complément (CDC)	25
c. La cytotoxicité cellulaire dépendante des Anticorps	26
5. Mécanismes de résistance au RITUXIMAB.....	28
6. Indications thérapeutiques du RITUXIMAB.....	30
7. Bilan pré thérapeutique	43
8. Contre-indications et risques liés au RITUXIMAB	44

9. Tolérance et effets secondaires du RITUXIMAB.....	45
10. Le coût du traitement annuel par RITUXIMAB	46
III) METHODE D'ETUDE ET ANALYSE DES RESULTATS.....	48
1. Méthode et But de l'étude	48
2. Résultats.....	49
3. Les observations	49
4. Tableau récapitulatif	92
IV) DISCUSSION ET COMMENTAIRES.....	96
1- Répartition selon les pathologies.....	96
2- Tableau comparatif de l'évolution.....	112
CONCLUSION.....	113
RESUMES	116
ANNEXES	121
BIBLIOGRAPHIE	127

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac	: Anticorps
ACR	: American college of rheumatology
ADCC	: Cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ANCA	: Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaire Neutrophiles
ATCD	: Antécédents
BCR	: B-cell receptor
BHM	: Barrière hémato-méningée
CDC	: Cytotoxicité complément-dépendante
CHU	: Centre hospitalier universitaire
DAF	: Decay Accelerating Factor
EDSS	: Expanded Disability Status Scale
EMG	: Electromyogramme
HLA	: Human Leukocyte Antigen
IL	: Interleukine
IRF5	: Interferon Regulatory Factor 5
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
IS	: Immunosuppresseur
KDa	: Kilo dalton (Unité de masse atomique unifiée)
LB	: Lymphocyte B
LLC	: Leucémie lymphoïde chronique
LT	:Lymphocyte T
MAG	:Myelin-associated-glycoprotein

MCP	:Membrane cofactor protein
MIRL	: Membrane inhibitor of reactive lysis
NK	: Natural killer
NMO	: Neuromyéélite optique
NMOSD	: Neuromyelitis optica spectrum disorder
NYHA	: New York Heart Association
PLC	: Phospholipase
PR	: Polyarthrite rhumatoïde
RTX	: RITUXIMAB
SEP	: Sclérose en plaques
SEP PP	: Sclérose en plaques Progressive Primaire
SEP PS	: Sclérose en plaques Progressive Secondaire
SEP RR	: Sclérose en plaques Récurrente et Rémittente
SLAM	: Systemic Lupus Activity Measure
SNC	: Système nerveux central
SRC family (LYN FYN LCK)	: Proto-oncogènes codant pour des tyrosines Kinase
TCR	: T-cell receptor
TNF	: Tumor necrosis factor
USI	: Unité des soins intensifs

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Propositions de protocoles de traitement par RITUXIMAB.

Tableau 2 : Tableau récapitulatif regroupant les patients de notre étude.

Tableau 3 : Comparaison de nos résultats avec les résultats d'autres études.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 :Processus auto-immun de démyélinisation.

Figure 2 :Structure de l'anticorps anti-CD20 ou RITUXIMAB.

Figure 3 :La chaîne phosphoprotéine transmembranaire du CD20.

Figure 4 :Interaction de l'anticorps (RITUXIMAB) avec l'antigène (CD20).

Figure 5 :Apoptose induite par le RITUXIMAB (anti-CD20).

Figure 6 :Cytotoxicité dépendante du complément, induite par le RITUXIMAB_(Anti CD20).

Figure 7 :Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, induite par le RITUXIMAB (anti-CD20).

Figures 8- 9 :IRM du Patient 1.

Figures 10-11 : IRM du Patient 2.

Figures 12-13 :IRM du Patient 3.

Figures 14 :IRM du Patient 4.

Figures 15 :IRM du Patient 5.

Figures 16 :IRM du Patient 9.

Figures 17-18-19: IRM du Patient 11.

LISTE DES GRAPHIQUES

- Graphique 1 : Evolution du patient 1 sous RITUXIMAB
- Graphique 2 : Evolution du patient 2 sous RITUXIMAB
- Graphique 3 : Evolution du patient 3 sous RITUXIMAB
- Graphique 4 : Evolution du patient 4 sous RITUXIMAB
- Graphique 5 : Evolution du patient 5 sous RITUXIMAB
- Graphique 6 : Evolution du patient 6 sous RITUXIMAB
- Graphique 7 : Evolution du patient 7 sous RITUXIMAB
- Graphique 8 : Evolution du patient 8 sous RITUXIMAB
- Graphique 9 : Evolution du patient 9 sous RITUXIMAB
- Graphique 10 : Evolution du patient 10 sous RITUXIMAB
- Graphique 11 : Evolution du patient 11 sous RITUXIMAB
- Graphique 12 : Evolution des patients de notre étude sous RITUXIMAB

I) INTRODUCTION :

Les maladies inflammatoires neurologiques liées à la présence d'anticorps sont des affections relativement nouvelles qui étaient auparavant sous diagnostiquées. Toutefois, elles font l'objet d'une reconnaissance et d'une sensibilisation grandissantes.

Chez les personnes atteintes de ces maladies, les lymphocytes B produisent des anticorps ciblant les structures mêmes du corps. Lorsque les anticorps, nommés auto-anticorps, se lient à ces structures, elles entraînent une inflammation anormale des tissus sains.

Les auto-anticorps se fixant aux structures du système nerveux central ou périphérique y provoquent l'irritation et l'inflammation des tissus. Si elle n'est pas traitée, une inflammation de longue durée peut causer un dommage et un dysfonctionnement permanent, responsable de symptômes de sévérité variable.

En cas d'échec des traitements classiques, le RITUXIMAB peut être utilisé comme alternative thérapeutique. Ce dernier s'attache aux cellules B et les détruit, arrêtant ainsi le processus de production d'auto-anticorps.

L'objectif de cette étude est d'évaluer concrètement la tolérance et l'efficacité du RITUXIMAB dans le traitement de ces pathologies, tout en essayant d'identifier les facteurs prédictifs de réponse à ce dernier.

II) RAPPEL THEORIQUE :

A. Les Pathologies auto-immunes :

a. Définition du concept d'Auto-immunité :

L'auto-immunité est la rupture des mécanismes de tolérance qui conduit à l'action pathogène du système immunitaire vis-à-vis des constituants naturels de l'organisme et à l'apparition d'une maladie dite auto-immune. [1]

1. Auto-immunité physiologique :

L'auto-immunité est un phénomène naturel et constant qui correspond à une tolérance du système immunitaire. Il existe des lymphocytes B auto-réactifs qui répondent à des anticorps naturels de faible affinité et des lymphocytes T auto-réactifs de faible affinité également.

Il s'agit d'une auto-immunité physiologique qui régule l'homéostasie du système immunitaire. Elle permet d'éliminer la production de clones auto-réactif ou la production d'autoanticorps.

Le système immunitaire a une fonction de reconnaissance de l'environnement exogène et endogène. Les lymphocytes B et les lymphocytes T sont programmés pour reconnaître spécifiquement des antigènes par un récepteur spécifique (BCR pour les lymphocytes B, TCR pour les lymphocytes T).

En théorie, compte tenu des réarrangements des différents gènes des BCR ou des TCR, le répertoire immunitaire est formé de récepteurs. Cette grande richesse de répertoire explique que de nombreux récepteurs peuvent répondre et reconnaître des antigènes propres ou identiques à des molécules de l'organisme qui sont

dénommés des antigènes du soi.

Différents mécanismes de tolérance permettent au système immunitaire de se protéger contre ces clones auto-réactifs, de les éliminer ou de les inactiver.[1]

Il existe trois types de tolérance :

- La tolérance centrale qui correspond à l'éducation au niveau thymique des lymphocytes T et à l'éducation au niveau de la moelle osseuse des lymphocytes B. Cette tolérance centrale apparaît dès le stade embryonnaire et permet d'effectuer une sélection, négative ou positive, qui va éliminer les clones auto-réactifs (destruction cellulaire, modification des récepteurs de co-stimulation).
- La tolérance périphérique, qui elle, correspond à l'éducation durant toute la vie de la maturation des lymphocytes ; les clones auto-agressifs vont être soit détruits (apoptose par délétion clonale) soit inactivés (anergie clonale liée à l'absence de signaux de Co-stimulation).
- Des mécanismes d'immunorégulation complémentaires : production de cytokines anti-inflammatoires, d'anticytokines et de réseaux idiotypiques (autoanticorps naturels qui représentent 30 % environ des anticorps circulants). [1]

2. *Auto-immunité pathologique :*

L'auto-immunité est physiologique mais le système de régulation de cette auto-immunité peut être défaillant. Apparaît alors une auto-immunité pathologique, auto-agressive, qui va aboutir au déclenchement d'une maladie auto-immune, soit par la prolifération de lymphocytes B auto-agressifs, soit par la prolifération de lymphocytes T auto-agressifs de forte affinité.

Ces maladies auto-immunes dépendent de facteurs immunogénétiques et de facteurs d'environnement.

✓ Rôle du terrain immunogénétique :

Le terrain immunogénétique est fondamental, comme le suggère parfois le caractère familial des maladies auto-immunes. Il ne s'agit pas d'affections monogéniques et différents gènes sont candidats : gènes du système Human Leukocyte Antigen (HLA), gènes de la fraction du complément, gènes de cytokines.

L'étude de l'expression différentielle de certains gènes au cours des maladies auto-immunes peut orienter la recherche de certains de ces gènes candidats. Ainsi, l'existence d'une « signature interféron » est remarquable au cours du lupus et du syndrome de Gougerot-Sjögren. Cette signature signifie qu'il existe au cours de ces deux affections une surexpression de gènes régulés par l'interféron.

Cette observation rappelle également les manifestations auto-immunes induites par les traitements des hépatites virales par l'interféron α . La recherche de gènes de la voie interféron impliqués dans la susceptibilité génétique au lupus a mis en évidence le rôle de variantes génétiques d'IRF5 (Interferon Regulatory Factor 5). Ce facteur semble également jouer un rôle dans le déterminisme génétique du

syndrome de Gougerot-Sjögren, soulignant ainsi les similitudes importantes de la pathogénie du lupus et du syndrome de Gougerot-Sjögren.

✓ Rôle des facteurs environnementaux :

De nombreux facteurs exogènes interviennent à côté des facteurs génétiques: agents infectieux (en particulier les virus), agents toxiques, médicaments. Ces agents peuvent mimer des antigènes du soi (mimétisme moléculaire) ou modifier la réponse immunitaire de l'individu.

Des facteurs neuroendocriniens jouent également un rôle important : hormones sexuelles, hormones stéroïdes, facteurs psychologiques. [1]

b. Mécanisme lésionnel des pathologies Auto-immunes :

Les lymphocytes T cytotoxiques (LT CD8) peuvent induire des lésions cellulaires par différents mécanismes de cytotoxicité (exocytose de molécules cytotoxiques, induction de l'apoptose de la cellule cible, etc...)

Les autoanticorps peuvent avoir un rôle pathogène par différents mécanismes:

- Cytotoxicité en présence du complément lors, par exemple, des anémies hémolytiques.
- Dépôt de complexes immuns, par exemple dans les néphropathies glomérulaires des lupus.
- Autoanticorps interférant avec des récepteurs cellulaires (par exemple, autoanticorps anti-récepteur de l'acétylcholine lors de la myasthénie).
- Autoanticorps interférant avec différentes structures cellulaires (par exemple, anticorps anti-phospholipides). [1]

c. Diagnostic des maladies Auto-immunes :

Le diagnostic des maladies auto-immunes est posé suite à un examen clinique et à un interrogatoire, afin de mettre en évidence les symptômes et de s'orienter vers une pathologie.

Des examens complémentaires seront ensuite prescrits en fonction des pathologies rencontrées, notamment les maladies auto-immunes spécifiques d'organe.

Le point en commun est la possibilité de retrouver dans un prélèvement sanguin, des auto-anticorps spécifiques d'une maladie (comme les Ac anti-récepteurs de l'acétylcholine dans la myasthénie, ou les Ac anti-insuline dans le diabète) ou des auto-anticorps non spécifiques qui seront regroupés avec les symptômes, pour permettre une orientation diagnostique.

d. Classification des Maladies Auto-immunes :

On distingue deux grandes familles de maladies auto-immunes :

▼ Les maladies auto-immunes spécifiques d'organes :

Ex : diabète de type I, thyroïdite auto-immune, myasthénie, hépatopathies auto-immunes, maladies bulleuses auto-immunes, vitiligo, uvéite auto-immune, rétinite auto-immune.

▼ Les maladies auto-immunes systémiques ou non spécifiques d'organes:

Ex : lupus systémique, syndrome de Gougerot-Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie, polymyosite et dermatomyosite, connectivite mixte, vascularite primitive , Sclérose en plaques.

Malgré cette simplification on peut observer au cours de l'évolution, de nombreux syndromes de chevauchement avec l'association de plusieurs maladies auto-immunes spécifiques et non spécifiques d'organes, probablement en raison de l'existence d'un terrain immunogénétique commun à ces différentes maladies. [1]

e. Definition d'une maladie Auto-immune sévère :

Au cours d'une maladie auto-immune, l'existence de lésions des «organes nobles» doit systématiquement être recherchée, caractérisant une maladie auto-immune «sévère», pouvant engager le pronostic vital à court ou à long terme, et justifiant un traitement «agressif» : [1]

- Atteinte rénale : il peut s'agir d'une atteinte glomérulaire ou d'une atteinte interstitielle justifiant la recherche systématique d'une protéinurie, d'une insuffisance rénale, etc...
- Atteinte du système nerveux : Central (par vascularite, sclérose en plaques, etc...) ou Périphérique (vascularite, Myasthénie, etc...)
- Atteinte cardiaque pouvant intéresser les trois tuniques (endocardite, myocardite, péricardite).
- Atteinte digestive pouvant être cause de perforation ou d'ulcération, de vascularite, ou maladie spécifique d'organe de type hépatopathie.
- Atteinte pulmonaire : interstitielle, fibrosante, etc...

f. L'Auto-immunité en Neurologie :

De manière générale, l'inflammation constitue la réponse des tissus vivants à une agression. En neuropathologie, la réponse inflammatoire est caractérisée par une cascade d'événements consécutifs à l'activation leucocytaire et gliale, la libération de cytokines, de chemokines, de facteurs du complément, et de la modification de la régulation des molécules d'adhésion, ayant pour conséquence la migration cellulaire, la prolifération et la phagocytose.

Le système nerveux central (SNC) a longtemps été considéré comme un «site immunitaire privilégié» en raison de son isolement de la circulation périphérique par la barrière hémato-méningée (BHM). Cependant, de nombreux arguments indiquent que, même à l'état physiologique, cette séparation est loin d'être absolue et que des éléments cellulaires constitutifs du SNC, ont la capacité d'initier une réaction d'ordre immunologique en sécrétant des médiateurs, en exprimant des récepteurs et en séquestrant dans le compartiment intracérébral des dérivés sanguins immuns.

L'abondance des données issues de la recherche dans le domaine des processus immunologiques mis en jeu au cours des lésions neurologiques aiguës ou chroniques a montré que, bien que chacune des pathologies ayant sa propre étiologie, toutes connaissent au cours du processus évolutif, à un moment donné, un événement d'ordre immunologique conduisant au processus de neuro-inflammation. [2]

AUTOIMMUNE DISEASE

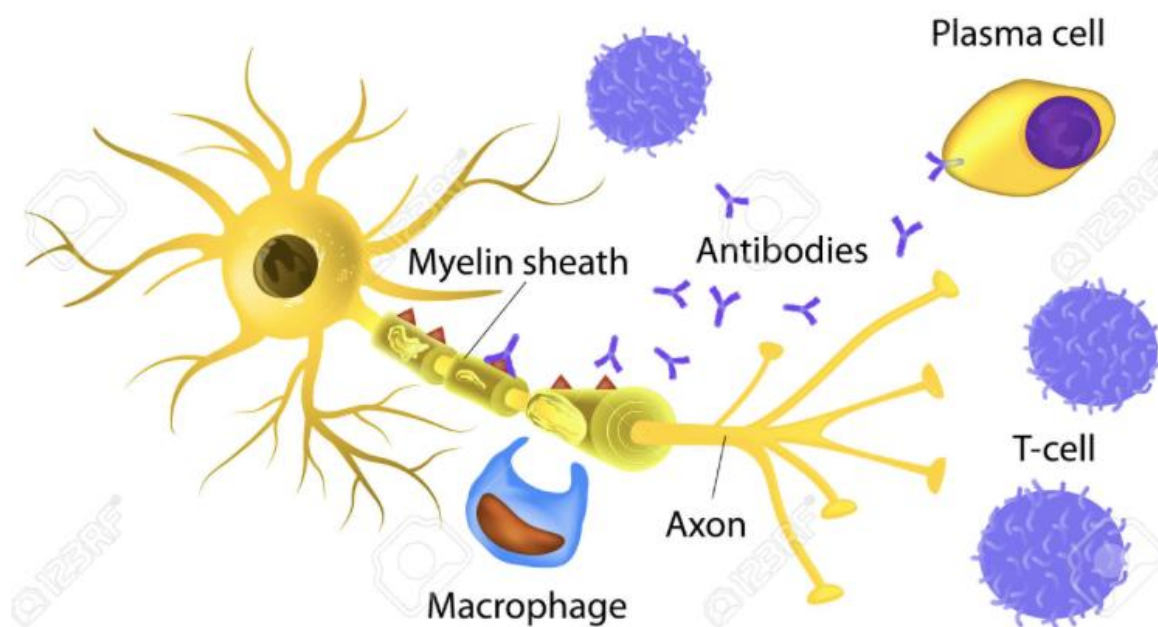


Figure 1 : Processus auto-immun de démyélinisation [3]

B. La biothérapie :

Les biothérapies correspondent à l'utilisation d'une molécule, de cellules, voire de tissus, à des fins thérapeutiques. Elles sont fondées sur l'utilisation de connaissances nouvelles touchant à différents domaines de la biologie et s'appuyant sur une expertise moléculaire et cellulaire sophistiquée.

L'un des outils actuels majeurs des biothérapies est les anticorps monoclonaux et leurs dérivés. Les anticorps monoclonaux sont devenus, notamment grâce à une remarquable ingénierie moléculaire, des outils thérapeutiques de premier plan dans des domaines cliniques très divers.

Le succès de cette première génération d'anticorps a lancé de nouveaux défis comme la conception d'anticorps aux activités fonctionnelles optimisées et aux effets secondaires mieux contrôlés, ou la production à moindre coût.

Une nouvelle génération d'anticorps est en train d'apparaître, et le futur se profile déjà à l'horizon : approches oligo-clonales fondées sur l'utilisation de cocktails de différents anticorps monoclonaux, sélection des patients éligibles, production en masse à des coûts moindre etc... [4]

La mise en œuvre de ces éléments repose sur une recherche de biologie fondamentale, et sur le développement et le transfert de la recherche biomédicale vers le monde des techno-biologies et de l'industrie du médicament.

L'ensemble de la chaîne thérapeutique va être profondément modifiée par l'utilisation de ces alternatives thérapeutiques : les contrôles de qualité, les prescriptions, ainsi que les modes d'administration.

C. Le RITUXIMAB :

1. Définition :

Le RITUXIMAB est un anticorps (Ac) monoclonal chimérique murin humanisé contre le CD20 obtenu par génie génétique. Il comporte les régions constantes d'une IgG1 humaine et les régions variables des chaînes légères et lourdes d'origine murine. (Figure 2)

Initialement utilisé avec succès dans les lymphomes B sévères, le RITUXIMAB a montré son efficacité dans certaines affections auto-immunes en permettant de rétablir la tolérance lymphocytaire B. [5]

Le RITUXIMAB est un Ac thérapeutique ciblant sélectivement les cellules B, sans affecter les cellules souches, les cellules pro-B ou les plasmocytes, qui peuvent donc continuer à exercer normalement leur rôle protecteur. [6]

Les cellules B jouent un rôle clé dans la cascade inflammatoire, qui consiste en une série de réactions entraînant une inflammation chronique qui peut aller jusqu'à la destruction des tissus nerveux, caractérisant ainsi le caractère sévère des neuropathies auto-immunes. En fait ce sont des présentateurs d'auto-antigènes capables d'activer des lymphocytes T auto-réactifs sécrétant différentes cytokines : lymphotoxines, $TNF\alpha$ et l'IL-10, elles sont également responsables de la production d'auto-anticorps. [7]

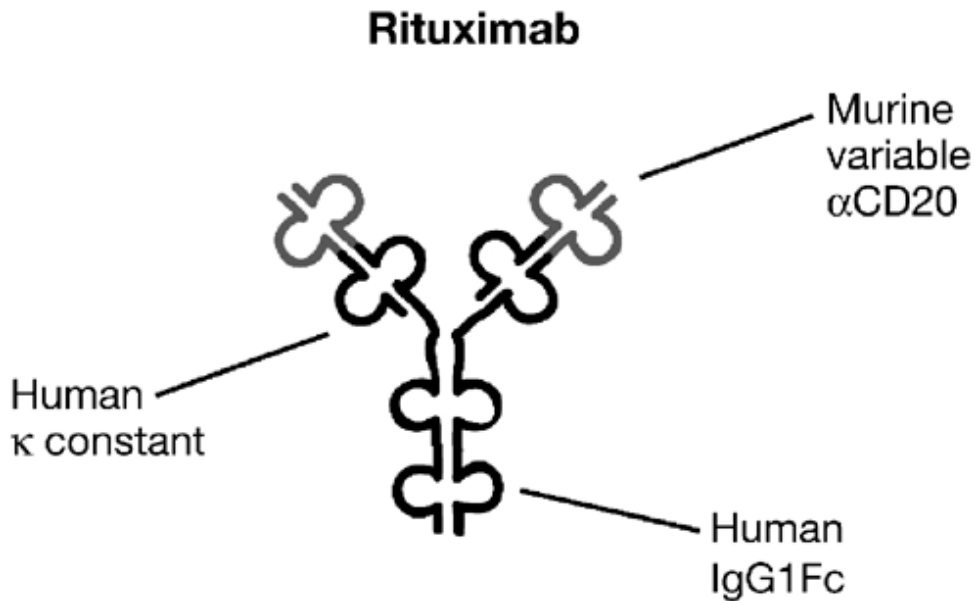


Figure 2 : structure de l'Anticorps anti CD20 ou RITUXIMAB. [8]

2. Historique et rationnel d'utilisation :

Grâce à ses propriétés, le RITUXIMAB est utilisé pour le traitement de certains types de lymphomes non-hodgkiniens d'une part, et plusieurs maladies auto-immunes systémiques d'autre part.

Outre ses indications oncologiques, en Suisse le RITUXIMAB est indiqué, en association avec le méthotrexate, dans le traitement de patients adultes atteints de PR active après échec d'un ou plusieurs traitements par des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale. Il est aussi approuvé, en combinaison avec des corticostéroïdes, pour le traitement des vascularites associées aux ANCA (granulomatose avec polyangéite ou maladie de Wegener et polyangéite microscopique) sévères actives. [9].

En pratique, le RITUXIMAB est souvent utilisé en dehors des indications enregistrées (off-label) comme le lupus et la sclérodémie systémique, et surtout en cas de maladie auto-immune systémique réfractaire aux traitements de première ligne, en rechute ou menaçant le pronostic vital, ou en cas d'intolérance aux immunosuppresseurs classiques.

De nombreuses revues et case-reports existent dans la littérature sur son efficacité dans plusieurs maladies auto-immunes, (comme la sclérose en plaques, la myasthénie, la sarcoïdose etc...) mais les résultats de ces études n'ont pas pu aboutir à des recommandations, souvent en raison d'une puissance insuffisante, et/ou d'une conception inadéquate, en particulier en ce qui concerne le choix des paramètres d'évaluation et des traitements associés au RITUXIMAB.

3. Molécule CD20 : la cible :

Le CD20 est un marqueur très spécifique des lymphocytes B (LB), exprimé en grande quantité à la surface des lymphocytes pré-B et des LB matures. En revanche, il n'est pas exprimé à la surface des souches hématopoïétiques, des cellules pro-B ni des plasmocytes sauf pour un petit contingent ou dans des circonstances pathologiques (comme pour certains plasmocytes myélomateux). En effet, près de 20% des plasmocytes de donneurs sains peuvent exprimer des quantités variables de CD20. Cette population pourrait correspondre à des plasmocytes moins matures de type plasmoblastes qui ont la particularité de produire des IgM. [10]

Chez l'homme, son expression à la surface des LB mémoire reste un sujet controversé, mais il est possible qu'au moins une partie d'entre eux exprime le CD20. Et de façon beaucoup plus marginale, le CD20 est exprimé pour une faible quantité de LT (25%). [11]

Le CD20 est une phosphoprotéine transmembranaire de 33 à 37 KDa (figure 3) dont le rôle physiologique est assez mal connu. Il pourrait participer à la régulation des flux calciques, son activation par des Anticorps dirigés contre sa portion extra membranaire (dont le RITUXIMAB) (capables d'induire un cross link) induit la transduction d'un signal aboutissant à l'activation de la différenciation du LB.

Il a été démontré que la portion intracellulaire de CD20 comprend de multiples protéines kinases de la famille SRC (Lyn, Fyn, Lck), cette activation va induire via le PLC- γ (phospholipases C gamma : enzyme hydrolysant les liaisons esters des phospholipides) l'activation de la PIP3 (Un phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate qui est l'une des sept classes de phosphoinositides des membranes cellulaires des eucaryotes), la voie des MAP-kinases (mitogen-activated protein kinase) et la voie de la protéine-kinase (PKC). [12;7]

Cette activation dépend de la répartition et de la densité membranaire en CD20. La densité en CD20 semble fondamentale car il a été démontré qu'après la fixation du ligand du CD20, on observe une «diffusion» rapide du CD20 au sein des «radeaux lipidiques» (Lipid raft). Cette redistribution au sein de cette véritable synapse immunologique se fait de façon assez similaire aux récepteurs BCR des LB, suggérant une coordination entre les signaux intracellulaires induits par ces deux structures. Il est intéressant de noter que ces modifications pourraient être l'une des explications à l'effet persistant de la réponse au RITUXIMAB. [13;14]

Néanmoins, ces données concernant l'activation via CD20 doivent être analysées prudemment car d'une part les cellules étudiées sont très rarement des LB « normaux », et d'autre part, le ligand naturel du CD20 n'étant pas connu, son activation est toujours obtenue avec des systèmes artificiels utilisant des Ac capables de fixer (ou « cross-linker ») le CD20. [15]

En résumé, le CD20 est une « bonne » cible thérapeutique pour les raisons suivantes:

- Le CD20 est exprimé en assez grande quantité à la surface cellulaire et il ne semble pas sécrété ou libéré dans la circulation par protéolyse membranaire. Après fixation avec un anti-CD20, le complexe CD20/antiCD20 peut être internalisé, mais ce phénomène est assez marginal et n'entraînant pas sa disparition durable. Néanmoins, dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC), il a été démontré récemment que la fixation du RITUXIMAB peut entraîner une disparition transitoire du CD20 membranaire. Cependant, ce phénomène n'a été observé qu'in vitro et reste à confirmer in vivo. [10;16]
- C'est un marqueur présent sur les LB, mais absent sur les cellules souches et la grande majorité des plasmocytes, ce qui permet de maintenir un taux d'immunoglobulines relativement stable et d'éviter potentiellement certaines infections, en effet l'anti-CD20 (RITUXIMAB) n'est pas immunosuppresseur T et non neutropéniant à la grande différence de l'ALEMTUZUMAB (LEMTRADA®), qui est un anticorps monoclonal humanisé, spécifique du récepteur CD52 présent à la surface de pratiquement tous les lymphocytes B et T, ainsi que des monocytes, thymocytes et macrophages. [3]

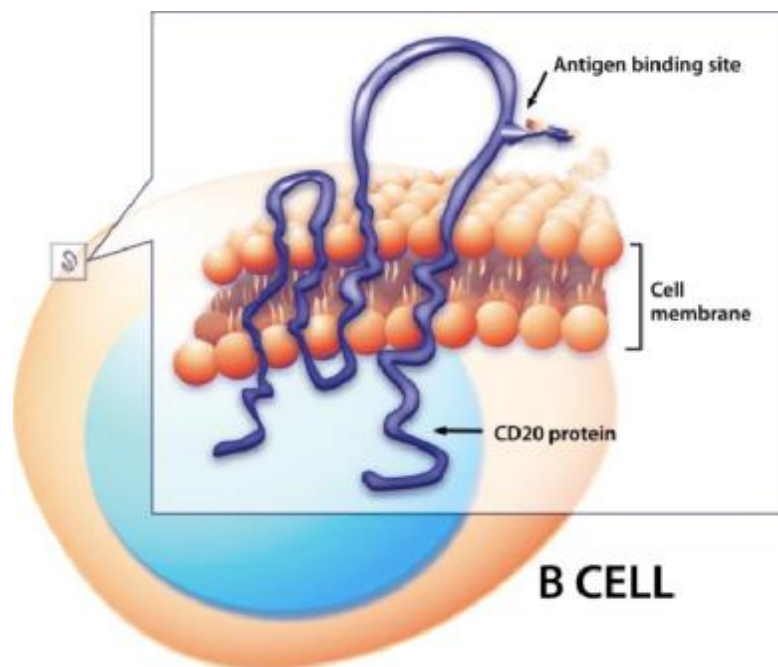


Figure 3 : La chaîne phosphoprotéine transmembranaire du CD20 [17v]

4. Mécanismes d'action du RITUXIMAB :

Le RITUXIMAB est formé des régions variables murines anti-CD20 fusionnées avec des fragments constants d'une chaîne lourde humaine IgG-1 associé à une chaîne légère kappa. La portion Fc de l'IgG humaine a été sélectionnée pour sa capacité à fixer le complément (Figure 6) et entraîner une cytotoxicité de type ADCC (Figure 7). Les principaux mécanismes d'action du RITUXIMAB ont été étudiés. [18;19]

Schématiquement, il existe trois mécanismes permettant de détruire les LB :

- L'apoptose
- La cytotoxicité complément-dépendante ou CDC
- La cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante ou ADCC.

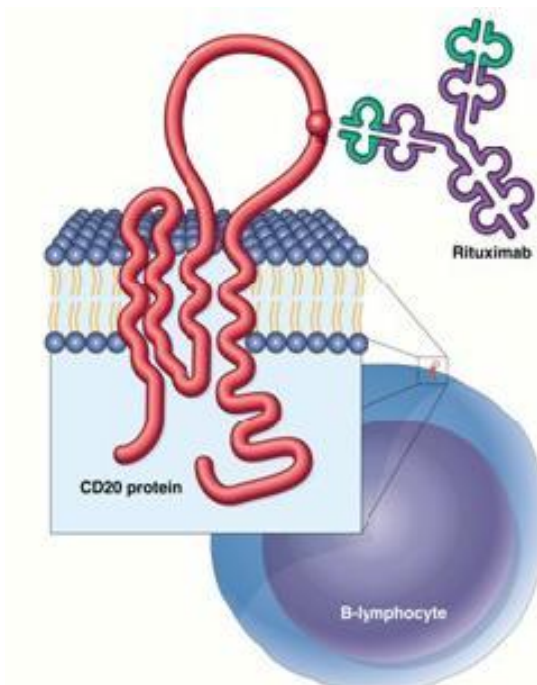


Figure 4 : Interaction de l'Ac (RITUXIMAB) avec l'Ag (CD 20). [5]

a. L'apoptose :

Le RITUXIMAB est capable d'induire l'apoptose des LB en particulier dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC), mais l'importance de l'apoptose comme mécanisme effecteur du RITUXIMAB reste encore hypothétique, dépendant probablement de la cellule cible et du type d'Ac monoclonal anti-CD20 utilisé. Ainsi, le Tositumomab (IgG2a anti-CD20) n'a pas les mêmes propriétés effectrices que le RITUXIMAB. [20;21]

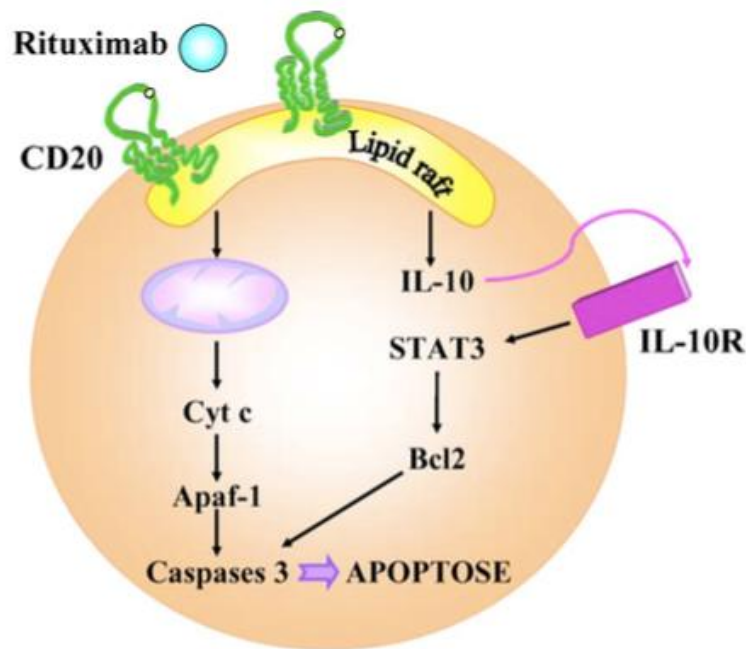


Figure 5 : Apoptose induite par le RITUXIMAB (anti-CD20) [5]

b. La cytotoxicité dépendante du complément (CDC) :

La CDC permet la lyse cellulaire par une activation du complément via la portion Fc du RITUXIMAB. Ce phénomène, démontré in vitro, a certainement une pertinence in vivo, même si sa corrélation avec l'efficacité clinique est discutable. De plus l'activation du complément pourrait aussi expliquer certains effets indésirables. [22;23]

La régulation de ce mécanisme est liée aux protéines inhibitrices du complément, en particulier CD35 ou CR55 (complément receptor type1), CD46 ou MCP (membrane cofactor protein), CD55 ou DAF (Decay Accelerating Factor) et CD59 ou MIRL (membrane inhibitor of reactive lysis). L'étude de l'expression de ces protéines inhibitrices du complément peut prédire in vitro l'efficacité de la CDC induite par le RITUXIMAB, mais la corrélation avec l'efficacité clinique est discutée.

La sensibilité à la CDC semble également liée à d'autres phénomènes, notamment à la mobilité de la molécule CD20 dans les radeaux lipidiques «lipid raft» et à certaines protéines kinases (PKC, PKA). [13]

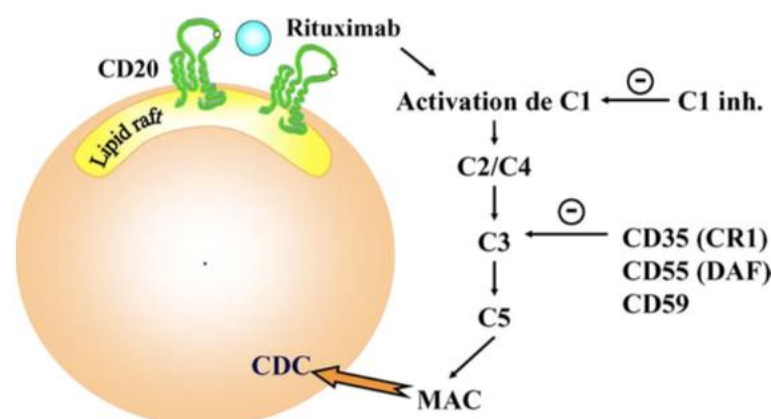


Figure 6 : Cytotoxicité dépendante du complément induite par le RITUXIMAB (anti-CD20). [5]

c. La cytotoxicité cellulaire dépendante des Anticorps :

Cette cytotoxicité s'effectue par différentes cellules (monocytes, macrophages, cellules NK et aussi polynucléaires) capables de fixer la portion Fc du RITUXIMAB. Cette fixation s'effectue par les récepteurs des portions Fc (Fc gamma-receptor) dont il existe trois formes :

- Des récepteurs activateurs de haute affinité (Fc gamma-RI ou CD64).
- Des récepteurs activateurs de faible affinité (Fc gamma-RIIA ou CD16).
- Des récepteurs inhibiteurs (Fc gamma-RIIB ou CD32).

Ces récepteurs ont un rôle majeur comme l'illustre le fait que les souris déficientes en Fc gamma-RIIB sont hypersensibles au mécanisme d'ADCC. [24] Ainsi le polymorphisme de ces Fc gamma récepteurs est susceptible de moduler l'efficacité du RITUXIMAB, ce qui est l'un des premiers exemples de pharmacogénomie prédictive. Dans les maladies auto-immunes, un travail a démontré que le polymorphisme de Fc gamma-RIIA (158 V/158V) pourrait moduler la déplétion en LB. En revanche, il n'a pas été observé de corrélation avec le polymorphisme de Fc gamma-RIIB.

Cette cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps semble aussi être dépendante du complément. [5]

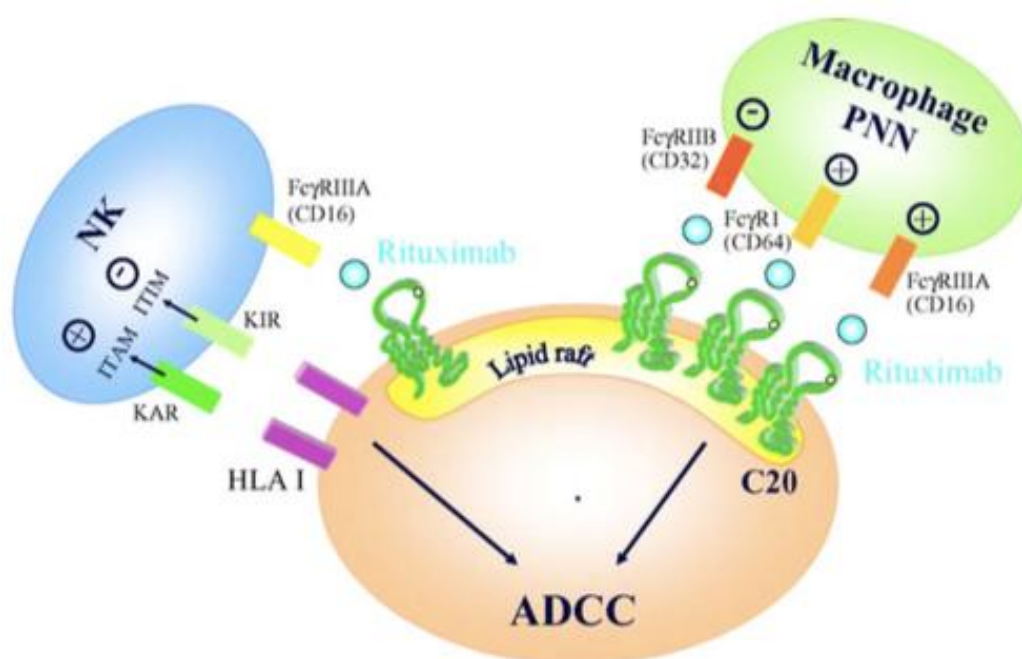


Figure 7 : cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps induite par le RITUXIMAB

[3]

5. Mécanismes de résistance au RITUXIMAB :

Les facteurs liés au RITUXIMAB :

La pharmacocinétique et la biodisponibilité des anticorps monoclonaux est déterminée d'une part par les caractéristiques de la molécule (en particulier sa nature chimérique et les spécificités de sa portion Fc), mais d'autre part par les caractéristiques de sa cible antigénique (CD20).

Il a été observé que des anticorps anti-chimériques pourraient, en théorie, réduire l'efficacité du RITUXIMAB. Dans l'état actuel des connaissances, dans les syndromes lymphoprolifératifs, leur prévalence est rare (<10 % des cas) et ils n'ont pas de signification clinique, mais c'est un point qui devra être particulièrement analysé au cours des maladies auto-immunes traitées par RITUXIMAB.

Un anticorps monoclonal peut diffuser dans la moelle osseuse et les organes lymphoïdes, mais la diffusion dans des sites, comme le cerveau, est moins bien connue. Dans l'état actuel des connaissances, un seul travail a été consacré à ce point. Seuls des taux très faibles de RITUXIMAB ont été détectés dans le liquide céphalorachidien d'un patient atteint d'un lymphome à localisation cérébrale.

Les facteurs liés à l'expression de CD20 :

La densité cellulaire en CD20 peut varier selon le type de cellules. À titre d'exemple, la densité d'expression du CD20 est beaucoup plus faible au cours des LLC qu'au cours de différents lymphomes comme le lymphome folliculaire. Cette constatation peut expliquer des mécanismes de résistance au RITUXIMAB.

Certains lymphomes en rechute après RITUXIMAB n'expriment plus le CD20. Ce mécanisme d'échappement existe, mais semble particulièrement rare [25;26]. Ce mécanisme a été confirmé récemment dans la LLC en observant que le CD20 cellulaire devenait indétectable après RITUXIMAB. Il ne s'agit pas simplement d'un

«masquage» du CD20 par le RITUXIMAB, mais d'une réduction d'expression transitoire de son ARN messenger [27]. Dans la LLC, un travail particulièrement original vient de démontrer que les LB CD20+ après la fixation du RITUXIMAB peuvent être séquestrés par des cellules phagocytaires dans le foie et/ou la rate. Cette séquestration n'est que transitoire car ces LB sont relâchés dans la circulation mais après disparition du complexe CD20- RITUXIMAB-C3b. Ces LB n'exprimant plus le CD20 peuvent donc échapper au traitement [28].

Récemment, il a été démontré, aussi dans la LLC, l'existence de CD20 circulant dont les taux élevés sont corrélés à une réduction de la survie. En fait, il ne s'agit pas réellement de CD20 soluble, mais plutôt de CD20 circulant sous forme de complexe ou de fragment de membrane cellulaire observé aussi chez des sujets sains. Ce CD20 circulant pourrait avoir une importance en interférant éventuellement avec la pharmacocinétique des anticorps anti-CD20 [29].

Les facteurs liés à la fixation de l'anticorps sur le CD20 :

Après fixation du RITUXIMAB sur le CD20, différentes modifications sont possibles. Ces modifications qui touchent les radeaux lipidiques et la signalisation intracellulaire peuvent réduire l'efficacité du RITUXIMAB [30;31;32;33].

Différentes anomalies ont été observées :

- Des modifications des signaux pro et anti-apoptotiques peuvent modifier l'apoptose induite par le RITUXIMAB.
- Le rôle des protéines inhibitrices du complément et des Fcγ récepteurs dans la régulation de la cytotoxicité a été discuté préalablement.
- Des cellules tumorales sont capables de produire des inhibiteurs de protéases qui vont les protéger.

Ces mécanismes en particulier devront être étudiés d'une façon minutieuse pour affiner les résultats, et étudier la transcription des gènes sous l'effet du RITUXIMAB en comparant les répondeurs et les non répondeurs, et ceci pour évaluer l'intérêt et la tolérance de traitements répétés dans les maladies autoimmunes.

Cette étude transcriptionnelle a été récemment effectuée dans le lymphome folliculaire [34]. Une étude par microarray (puces à ADN) a analysé des prélèvements de tissu lymphoïde tumoral de 24 lymphomes folliculaires et a montré que le profil d'expression des gènes des non répondeurs est plus proche d'un tissu lymphoïde normal que celui des répondeurs. Les gènes hyper exprimés chez les non répondeurs sont des gènes des voies cytokiniques (STAT4...), des éléments de la voie du complément (C4B, C1S...), des éléments du TCR et des facteurs de la famille du TNF.

6. Principales indications thérapeutiques du RITUXIMAB :

A priori toute maladie médiée par un auto-anticorps ou pour laquelle le lymphocyte B auto-réactif joue un rôle déterminant de cellule présentatrice d'antigène est susceptible d'être améliorée par le RITUXIMAB. Ce dernier a été utilisé dans le traitement de plusieurs maladies auto-immunes, surtout en cas d'échec des thérapeutiques conventionnelles.

Des études, de plus en plus nombreuses se sont intéressées à ce nouvel aspect thérapeutique [35] :

✓ En Neurologie :

Neuropathie motrice multifocale :

La neuropathie motrice multifocale (NMM) est une neuropathie auto-immune liée à l'existence de blocs de conduction motrice multifocaux et ne s'accompagnant d'aucun déficit sensitif. Dans 50% des cas des anticorps anti GM1 sont retrouvés dans le sérum des patients atteints. [36]

Dans deux études à propos de 6 cas atteints de neuropathie motrice multifocale, le RITUXIMAB a été efficace pour abaisser le taux sérique d'Anticorps anti-GM1 et pour améliorer le déficit musculaire chez quatre patients. [37]

Dans une autre étude, un groupe de 21 patients atteints de neuropathie motrice multifocale a été traité par RITUXIMAB. Les résultats ont été comparés à 13 témoins non traités. Tous les patients du groupe ont reçu 375 mg/m² de RITUXIMAB chaque semaine pendant 1 mois. Un an après, le déficit musculaire s'est amélioré d'au moins 12% chez 86% des patients avec diminution du taux des auto-anticorps anti-GM1. [38]

Neuropathies avec anticorps anti-myéline :

Une première étude ouverte a évalué l'intérêt du RITUXIMAB chez cinq patients atteints de polyneuropathies sévères dont quatre avec des IgM anti-MAG (*myelin associated glycoprotein*) et un avec des IgM anti-GM1 (anti-ganglioside). Ce traitement a permis dans les six mois une amélioration clinique significative et une réduction des titres d'autoanticorps en moyenne de 47% parallèlement à une baisse des IgM (de l'ordre de 31 %) sans modification significative des autres isotypes [39]. Cette étude a été complétée par une extension ayant inclus 21 polyneuropathies avec des autoanticorps d'isotype IgM, qui a confirmé ces résultats [40].

Dans une autre étude ouverte, neuf patients atteints d'une polyneuropathie liée à des IgM anti-MAG ont été traités par RITUXIMAB à des doses classiques soit une perfusion hebdomadaire de 375 mg/m^2 pendant 4 semaines. Chez ces patients, le taux d'IgM sérique a été réduit en moyenne de 58 % avec une réduction des anti-MAG de plus de 50 % chez huit d'entre eux. Chez six patients, une amélioration clinique confirmée pour la plupart par un électromyogramme a aussi été observée [41]. Néanmoins, il faut rester prudent car l'amélioration observée est souvent cliniquement assez modeste.

La Myasthénie Grave :

La Myasthénie Grave est un trouble auto-immun de la jonction neuromusculaire caractérisé cliniquement par une fatigabilité des muscles squelettiques. Dans environ 80% des cas, on retrouve des anticorps anti récepteur de l'acétylcholine (anti-AchR) et dans 10% des cas des anticorps contre le récepteur tyrosine kinase spécifique du muscle (MuSK). [42]

Les stéroïdes, la plasmaphérèse, les immunosuppresseurs comme le mycophénolate et la thymectomie sont les piliers du traitement. En cas de résistance et/ou de symptomatologie grave on peut avoir recours au RITUXIMAB comme alternative thérapeutique.

6 patients atteints de myasthénie grave, ont été mis sous RITUXIMAB administré selon le protocole suivant : 375 mg/m^2 chaque semaine pendant 1 mois. Aucun des patients n'a présenté des effets secondaires relatif au RITUXIMAB, leur symptomatologie s'est nettement améliorée et les titres d'Ac ont sensiblement diminué, 84,9% pour les anti-MuSK et 42,6% pour les anti-AchR. [43]

D'autres rapports affirment que des patients atteints de Myasthénie Grave avec des Ac anti-AchR positifs, ont également bien répondu à un traitement par RITUXIMAB.[44]

La Sclérose en plaques :

Plusieurs observations suggèrent l'implication du système humoral dans la physiopathologie de la SEP. Notamment la présence de bandes oligoclonales d'IgG retrouvées dans le LCR de 95% des patients atteints. [45]

Le mode d'action du RITUXIMAB ne passe pas par la réduction des anticorps puisque ce dernier n'agit pas sur les plasmocytes. Plusieurs hypothèses sont avancées : déplétion des LB mémoire dans le sang périphérique, les organes lymphoïdes secondaires et le SNC ; inhibition de la fonction de cellule présentatrice d'antigène des LB ; inhibition de l'activation des LT et des macrophages par les cytokines secrétées par les LB. [46]

Dans une étude rapportant 16 cas atteints de sclérose en plaques rémittente, le RITUXIMAB s'est montré efficace pour contrôler les symptômes après échec des traitements conventionnels. Le protocole du traitement était le suivant : 375mg/m² chaque semaine pendant 1 mois. A la fin du suivi, Vingt-quatre semaines après l'instauration du traitement, le score EDSS de la plupart des patients est demeuré stable, et le taux de LB dans le LCR a diminué de 90% et celui des LT a diminué de plus de 50%. [47]

Le plus grand essai contrôlé contre placebo a été réalisé chez 104 patients atteints de sclérose en plaque progressive primaire sur une période de 48 semaines. 69 patients ont reçu 1 g de RITUXIMAB à J0 et J15 et 35 les patients restants ont reçu un médicament placebo. A la fin du suivi, les patients traités par RITUXIMAB, ont vu leur charge lésionnelle sur les IRM cérébrale diminuer de 91%, et le nombre de rechutes était de 3% dans le groupe RITUXIMAB contre 40%, dans le groupe placebo.[48]

Neuromyélie optique (Syndrome de Devic) :

La Neuromyélie optique (maladie de Devic) est une maladie inflammatoire sévère du SNC qui affecte de façon prépondérante les nerfs optiques et la moelle épinière. L'Ac anti-aquaporine-4 (AQP4) est très spécifique de cette atteinte et joue un rôle important dans sa pathogenèse. [49]

Dans une étude récente, 25 patients atteints de la maladie de Devic, ont bénéficié d'un traitement par RITUXIMAB selon le schéma standard (2 g en 1 mois). Le score EDSS moyen initial était de 7 et à la fin du suivi (19 mois après) il était à 5. Plus précisément l'EDSS est demeuré stable chez 9 patients, s'est amélioré chez 11 et s'est aggravé pour les 5 patients restants. Le taux de rechute annuel après le traitement a sensiblement diminué par rapport au taux de prétraitement. Les résultats affirment qu'un traitement par RITUXIMAB pourrait être efficace chez 80% des patients atteints de la maladie de Devic, toutefois les effets secondaires et les incidents liés à ce traitement ne doivent en aucun cas être négligés. [50]

Dans une autre étude, le traitement de la maladie de Devic par RITUXIMAB a entraîné une réduction significative des taux sériques d'Ac anti-AQP4 et a permis de limiter les rechutes. [51]

Selon un article publié par l'université d'Athènes, cinq patients avec NMO et NMOSD traités par RITUXIMAB à intervalles réguliers, (tous les deux mois pour les deux premières années et tous les six mois ou plus pour les quatre années suivantes), n'ont fait aucune rechute et tous les patients ont présenté une amélioration clinique significative.[52]

✓ Autres Indications : (pouvant inclure une atteinte neurologique)

Le Syndrome Opsoclonus Myoclonus :

Le syndrome d'Opsoclonus myoclonus (OMS) est un syndrome paranéoplasique caractérisé par un développement clonal des lymphocytes B dans le LCR des patients atteints. Il se voit dans 2% des cas en association avec un neuroblastome, mais il peut également s'inscrire dans le cadre d'une maladie auto-immune sans tumeur apparente. L'arsenal thérapeutique de première intention repose essentiellement sur l'ACTH, les corticostéroïdes, et la plasmaphérèse, mais dans certains cas les symptômes sont difficiles à contrôler avec ces traitements. [53;54]

16 enfants atteints d'un syndrome Opsoclonus myoclonus ont été mis sous RITUXIMAB selon le protocole : 345 mg/m² par semaine pendant 1 mois) en traitement complémentaire à l'ACTH. A la fin du suivi (6 mois plus tard) 81% des enfants avaient une meilleure fonction motrice (selon l'échelle d'évaluation du syndrome) et ne présentaient plus des troubles du sommeil. La dose d'ACTH a été réduite de 51% sans rechute. [55]

D'autres cas confirment également l'efficacité du RITUXIMAB chez des enfants atteints de ce syndrome, dont un patient de 3ans et demi atteint d'un ganglio-neuroblastome. [56]

La Dermatomyosite :

Dans 16 rapports de cas, 21 patients atteints de Dermatomyosite ont été traités par RITUXIMAB. L'indication d'instaurer un traitement par RITUXIMAB a été retenue devant : le caractère réfractaire des pathologies, l'intolérance aux autres traitements conventionnels et l'association chez un patient de la Dermatomyosite à un lymphome.

Les patients avaient reçu chaque 6 mois, 1g tous les 15 jours, souvent en association à de la Méthylprednisolone IV.

A la fin du suivi, 19 patients sur 21 se sont nettement améliorés avec une disparition du déficit de force musculaire et une diminution du taux d'enzymes musculaires. Quant aux deux patients restants, le premier avait toujours une maladie cliniquement active, et le second avait bénéficié d'une transplantation rénale et avait développé un syndrome lymphoprolifératif. [57 ;58 ;59]

La Polyarthrite Rhumatoïde :

Initialement, il avait été observé que la PR s'améliorait chez les patients ayant développé un lymphome traité par anti-CD20 [60]. En fait, c'est en 2001 qu'Edwards [61] et Cambridge [62] ont décrit les cinq premiers patients atteints de polyarthrite rhumatoïde réfractaire au traitement conventionnel, traités par RITUXIMAB. Le schéma thérapeutique comprenait quatre perfusions hebdomadaires de RITUXIMAB (initialement 300 mg [une fois], puis 600 mg [trois fois]) associées à deux perfusions de cyclophosphamide (750 mg) et une corticothérapie per os (30 à 60 mg/jour). Les cinq patients ont eu une excellente réponse clinique, de type ACR 70 chez trois d'entre eux.

Le Lupus systémique :

L'expérience dans le lupus systémique est plus limitée, mais les premiers résultats semblent aussi très intéressants compte tenu du rôle des LB dans cette affection [63]. Une étude de doses a inclus des lupus actifs mais sans lésion viscérale sévère avec un score SLAM (*Systemic Lupus Activity Measure*) inférieur à 6.

Le traitement par RITUXIMAB a permis une amélioration des manifestations cutanées et articulaires et de la fatigue, mais sans modification significative du taux d'anti-ADN natif et du complément lors des 12 mois de suivi. L'efficacité a été meilleure chez les patients caractérisés par une forte déplétion en LB (< 1 %) qui est due au génotype FccRIIIA des patients [64; 65]. À noter l'apparition d'anticorps anti-chimériques chez trois des 12 patients analysés, mais a priori sans complication clinique.

Syndrome de Gougerot-Sjögren :

Dans le syndrome de Gougerot-Sjögren, l'expérience est pour l'instant très limitée. Un patient de 46 ans souffrant d'un lymphome parotidien de la zone marginale au cours d'un syndrome de Gougerot-Sjögren avec anti-SSA/SSB a été traité par RITUXIMAB (quatre perfusions hebdomadaires de 375 mg/m²). Ce traitement a permis une rémission presque complète de son lymphome, caractérisée par une très nette amélioration clinique, une amélioration des lésions IRM et une normalisation du PET scan (tomographie par émission de positon). Dans cette observation, il a aussi été noté une amélioration nette du syndrome sec avec une quasi-disparition des symptômes [66].

Une autre observation utilisant également le PET scan a suggéré l'efficacité du RITUXIMAB dans un lymphome parotidien chez un sujet atteint d'un Gougerot-Sjögren, mais sans donner de détails sur l'évolution du syndrome sec. Ces deux observations sont des arguments intéressants compte tenu du rôle des lymphocytes B dans le Gougerot-Sjögren, mais l'efficacité objective du traitement devra être validée [67].

Les Vascularites :

Dans les vascularites, pour l'instant, l'expérience est très limitée. L'intérêt de ce traitement a été suggéré par l'observation d'une granulomatose de Wegener traitée par RITUXIMAB avec une efficacité spectaculaire et persistante sur les signes cliniques et le taux d'ANCA. Les développements sont envisagés dans les vascularites ANCA qui sont certainement une cible privilégiée d'une thérapeutique anti-lymphocyte CD20. [68]

Dans un rapport de cas, une femme âgée de 68 ans atteinte d'une vascularite cérébrale primitive présentait un trouble de la marche des céphalées et des paresthésies péribuccales. La patiente a été traitée initialement par corticothérapie 60mg/j puis elle a été mise sous RITUXIMAB. Elle a reçu deux cures de 1g à deux semaines d'intervalle.

8 mois plus tard, sous 20mg/j de Prednisone, la patiente était devenue asymptomatique avec un examen neurologique normal, et l'IRM de contrôle avait montré une nette régression de sa charge lésionnelle initiale. [69]

Sarcoïdose :

Dans le cas d'une sarcoïdose beaucoup d'études ont montré l'efficacité clinique surtout en association avec le méthotrexate ou un autre traitement immunosuppresseur.

Le rôle du lymphocyte B activé par les lymphocytes T helper, responsable de l'hyperproduction des immunoglobulines pourrait justifier l'utilisation du RITUXIMAB dans cette pathologie. Toutefois, son utilisation reste encore très limitée.

Dans un rapport de cas, [70] une femme âgée de 50 ans, a été diagnostiquée d'une sarcoïdose avec atteinte neurologique. La patiente a reçu des doses mensuelles de cyclophosphamide IV pendant 9 mois. Lors de l'évaluation, le déficit moteur s'était légèrement amélioré et les lésions radiologiques semblaient stables. Cinq mois plus tard, la maladie est redevenue active. La patiente a présenté le même déficit avec l'apparition de nodules cutanés au niveau du front, dont la biopsie a révélé des lésions granulomateuses non cancérigènes correspondant à une sarcoïdose.

Suite à cette recrudescence un traitement par RITUXIMAB a été instauré à une dose de 1000 mg IV à 2 semaines d'intervalle pour la dose d'induction, puis tous les 6 mois pour la dose d'entretien

Lors de l'évaluation, les lésions cutanées frontales ont totalement disparues, le déficit moteur s'était amélioré sans aucune aggravation neurologique. Plusieurs IRM de contrôle ont été réalisées plus tard, ils n'ont montré aucun signe d'activité de la maladie.

Maladie de Behçet :

Dans quelques études le RITUXIMAB a montré son efficacité dans le traitement des manifestations de la maladie de Behçet, surtout en cas d'échec des thérapeutiques conventionnelles comme la colchicine, les corticoïdes et les autres traitements immunosuppresseurs.[71]

La maladie de Behçet (BD) est une pathologie auto-immune chronique d'étiologie inconnue qui touche plusieurs organes et l'atteinte du système nerveux central est l'une des complications les plus redoutables.

Dans un rapport de cas on retrouve le premier cas de myélite du NDB traité

avec RITUXIMAB avec une réponse optimale et aucun événement indésirable.

Un homme de 41 ans ayant des antécédents d'aphtose bipolaire a présenté des paresthésies et une hypoesthésie des membres inférieurs d'installation progressive ainsi qu'un trouble de la marche.

Après avoir retenu le diagnostic de Neurobehçet, le patient avait bénéficié d'une corticothérapie et d'un traitement par Cyclophosphamide sans amélioration évidente. D'où la décision de changer le traitement de fond et de le mettre sous RITUXIMAB.

A la fin du suivi l'état du patient s'était stabilisé et l'IRM de contrôle a montré une nette réduction de sa charge lésionnelle. [72]

Les thrombopénies auto-immunes :

Le RITUXIMAB a été évalué dans le purpura thrombopénique idiopathique de l'adulte résistant aux traitements conventionnels. Dans la plupart des études, le traitement (quatre perfusions hebdomadaires de 375 mg/m²) a permis une amélioration significative de la thrombopénie, même dans des formes réfractaires à la splénectomie [73].

Les Cryoglobulinémies :

Lors du congrès mondial de néphrologie à Milan en 2009, Roccatello et coll ont communiqué leur expérience du RITUXIMAB dans les cryoglobulinémies de type II avec GNMP [74]. 11 patients avec une glomérulonéphrite membranoproliférative (GNMP) associé à une hépatite c et 1 avec une cryoglobulinémie essentielle sont traités par RITUXIMAB. La protéinurie est passée de 1.6 à 0.2 g/24h et les

paramètres immunologiques se sont tous améliorés. La charge virale est restée stable tout au long du suivi. Au total dans la littérature on retrouve une centaine d'observation de cryoglobulinémie dont 75% associées à une hépatite c. Le RITUXIMAB entraîne une rémission partielle ou totale dans 25 à 50% et 50 à 75% avec un risque de rechute de 40% [75].

Néphropathie lupique :

Dans une revue de la littérature de 2007, 96 cas de patients (64 avec un grade III ou IV) issus de six études sont analysés [76]. On note une amélioration du score d'activité du lupus avec une diminution significative de la protéinurie. Une rechute à été observée dans 15 à 65% des cas entre 6 et 23 mois après le traitement. Des résultats encourageant sont rapportés en 2009 dans une autre étude rétrospective à propos de 20 cas de néphropathies lupiques traitées par RITUXIMAB avec un suivi de 12 mois au moins (15 classe IV et 5 classe V) [77].

Glomérulonéphrite extra membraneuse (GEM) :

Dans les GEM idiopathiques, l'attitude thérapeutique classique est celle d'un traitement symptomatique et néphroprotecteur dans les six premiers mois. Si la rémission n'est pas obtenue, un traitement immunosuppresseur est alors discuté : Anticalcineurine, agents alkylans ou plus récemment le RITUXIMAB. Dans une revue de la littérature de 2009, 21 études regroupant 85 patients sont analysées [78]. Le protocole d'administration est en majorité de 375mg/m²/sem pendant 4 semaines. La protéinurie à diminué de façon significative avec un taux de rémission complète et partielle de 15 à 20 % et 35 à 40% équivalent aux autres immunosuppresseurs. Le RITUXIMAB était en général bien toléré. Ces résultats sont encourageants mais nécessitent des études prospectives randomisées afin d'être confirmés.

Le rejet Humoral après greffe rénale :

Le diagnostic du rejet humoral est fondé sur l'étude d'une biopsie rénale avec présence de c4d péri-capillaire et l'apparition d'anticorps anti HLA dirigés contre le donneur. Le pronostic est sombre avec 30 à 40% de perte du greffon dans l'année suivant le diagnostic. L'équipe toulousaine entre 2004 et 2008 a pris en charge 22 rejets humoraux traités par rituximab. La survie moyenne des patients était de 86.4% et celle de la survie du greffon de 77% [79]. Un protocole national est en cours (RITUX-ERAH) comparant l'intérêt du RITUXIMAB en plus du traitement standard comprenant des bolus de Méthylprednisolone, des échanges plasmatiques et des immunoglobulines intraveineuses.

7. Bilan pré thérapeutique :

En pratique clinique, un bilan s'impose avant le début du traitement par le RITUXIMAB.

Les antécédents de pathologies chroniques ou récentes doivent être recherchés et un examen clinique complet réalisé afin de rechercher une éventuelle contre-indication. [80]

En dehors des examens biologiques habituels, il peut être utile de mesurer les concentrations initiales d'immunoglobulines, car une diminution des IgM et des IgG au fil du temps a été signalée après l'administration de RITUXIMAB. En raison de l'absence de données sur cette situation, l'hypogammaglobulinémie contre-indique la prescription de RITUXIMAB.

Une sérologie VIH est indispensable. Les marqueurs sérologiques de l'hépatite B doivent être dosés, car des cas de réactivation du virus de l'hépatite B ont été signalés en cancérologie. Une hépatite C doit être recherchée en raison des résultats discordants obtenus concernant la charge virale. [81; 82]

Bien qu'une recherche systématique de tuberculose (qui peut être réactivée par le méthotrexate) ne soit pas indispensable, mais le fait que le Maroc soit un pays endémique impose de faire une étude cyto bactériologique des crachats. (Voir annexe 2)

8. Contre-indications et risques liés au RITUXIMAB :

Les contre-indications comprennent les infections graves et actives, l'insuffisance cardiaque grave (NYHA Classe IV) ou toute autre cardiopathie grave et non contrôlée et l'hypersensibilité au RITUXIMAB (ou à l'un des excipients) ou aux protéines murines (AMM).

En cas d'antécédents cardiaques connus, le risque de complications cardiovasculaires survenant dans le cadre d'une réaction à la perfusion doit être pris en compte avant l'administration de RITUXIMAB et le malade doit être surveillé de près pendant la perfusion.

Il est par ailleurs important de rappeler que le RITUXIMAB ne doit pas être administré à la femme enceinte, et les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives efficaces tout au long du traitement par RITUXIMAB et pendant 12 mois après son arrêt.

En pratique, tout événement indésirable grave survenant dans l'année suivant un traitement par RITUXIMAB devrait faire l'objet d'une déclaration à la pharmacovigilance, que l'on soit ou non convaincu de la responsabilité de ce médicament dans la survenue de l'EIG. Le rapport bénéfice-risque de ce médicament, prescrit hors AMM pour le traitement des maladies auto-immunes, doit en effet être précisé, particulièrement chez les patients préalablement immunodéprimés.

Surveillance d'un patient traité par RITUXIMAB : Il n'y a pas de surveillance spécifique. Il n'est notamment pas recommandé en l'état actuel des connaissances de surveiller la numération des lymphocytes B (ceci relève d'une démarche de

recherche clinique). [83]

Chez des patients traités par RITUXIMAB, certaines pathologies cardiaques ischémiques préexistantes comme l'angor deviennent symptomatiques. Par conséquent, en cas d'antécédents cardiaques connus, il convient de prendre en considération avant tout traitement le risque de complications cardiovasculaires et d'assurer une surveillance étroite pendant l'administration. L'éventualité d'une hypotension pendant la perfusion de RITUXIMAB doit faire envisager l'arrêt du traitement antihypertenseur 12 heures avant la perfusion. [84]

9. Tolérance et effets secondaires du RITUXIMAB :

Une urticaire, une fièvre, des frissons, peuvent se voir dans près de la moitié des cas après une injection de RITUXIMAB [85]. Ces effets indésirables sont le plus souvent bénins mais parfois sévères, dans 10% des cas environ [86]. Ils tendent à s'estomper si on poursuit le traitement. Ils sont d'origine allergique et une désensibilisation peut améliorer la tolérance [87].

Rarement, une pneumopathie interstitielle peut survenir, d'évolution parfois fatale [88]. Une perforation intestinale a été décrite en cas de localisation digestive du lymphome [89].

Des cas de leuco encéphalopathies multifocales progressives ont été décrits : La recherche a porté sur la période allant de 1997 à 2008 et l'ensemble des cas ont été réunis parmi les patients traités par le RITUXIMAB dans 12 centres de cancérologie ou des hôpitaux universitaires (22 cas) et par l'examen des rapports de la FDA (Food and Drug Administration) (11 cas), et de la base de données du Laboratoire fabricant (30 cas) et des publications (18 cas). Une moyenne de 6 doses de RITUXIMAB a été administrée aux patients avant le diagnostic de la

leucoencéphalopathie multifocale progressive et le délai moyen entre la première dose de RITUXIMAB et le diagnostic était de 16 mois. [90]

Du fait de son mécanisme d'action, le RITUXIMAB entraîne un certain degré d'immunodéficiência ayant pour conséquence une plus grande sensibilité aux infections. Cette immunodéficiência est relative puisque la fonction des lymphocytes T est préservée. Des cas de neutropénies retardées ont été décrits [91].

Enfin, du fait du faible recul concernant cette molécule, il n'est possible de statuer sur le potentiel risque d'induire des néoplasies par un traitement de RITUXIMAB [92].

Mais malgré tous ces effets indésirables cités le RITUXIMAB reste bien toléré et le nombre d'effets secondaires rapporté est faible.

10. Protocole et coût du traitement annuel par RITUXIMAB :

Le plus souvent le RITUXIMAB est administré dans les indications non-oncologiques en 2 temps, et les perfusions sont précédées d'une prémédication de paracétamol, corticostéroïdes et antihistaminique :

- Une dose d'initiation de 1000mg à 2 semaines d'intervalle.
- Puis une dose d'entretien qui diffère selon la pathologie traitée.

En neurologie, la posologie recommandée chez l'adulte dépend initialement de l'indication, ensuite le cycle d'entretien sera répété, soit suite à la recrudescence des symptômes, soit selon un schéma «fixe» après quelques mois (d'habitude 6 à 12 mois).

Il n'existe à l'heure actuelle pas de consensus sur les modalités du traitement après le premier cycle.



Propositions de protocole d'entretien par **Rituximab** en cas d'impossibilité de Monitoring du traitement par le taux de Cellule B 27+ :

Pathologie	Protocole d'induction et d'entretien par Rituximab
SEP	Induction : 1g à J1 et à J15 Entretien : 500 mg chaque 6 mois
NMO	Induction : 1g à J1 et à J15 Entretien : 1 g chaque 6 mois
Vascularite non infectieuse	Induction : 1g à J1 et à J15 Entretien : 1g chaque 6 mois
Myasthénie	Induction : 1g à J1 et à J15 Entretien : 500 mg chaque 6 mois

Le coût annuel du traitement par RITUXIMAB :

Une boîte de poudre lyophilisée de 500mg pour usage parentéral coûte 15.444,00 DH.

De ce fait, le coût du traitement est donc estimé à :

- 61.776,00 DH pour la dose d'induction.
- 30.888,00 DH (pour une dose d'entretien de 500mg/6mois) ou 61.776,00 DH (pour une dose d'entretien de 1g/6mois).

III) METHODE D'ETUDE ET ANALYSE DES RESULTATS :

1. Méthode et But de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle, menée dans le service de neurologie au CHU Hassan II de Fès entre Mai 2013 et juin 2016.

L'objectif de notre travail était d'évaluer dans la « vraie vie » l'efficacité du RITUXIMAB dans le traitement des maladies auto-immunes en neurologie, et d'évaluer sa tolérance.

Critères d'inclusion :

Les patients de l'étude étaient ceux pour lesquels une indication de traitement par RITUXIMAB avait été retenue, et pour lesquels le bilan pré-Rituximab était normal (pas de contre-indication).

Critères d'exclusion :

Nous avons exclu les patients qui ne répondent pas aux critères sus-cités.

Les données relatives au séjour hospitalier de chaque patient ont été relevées à partir du dossier médical. Les caractéristiques de la pathologie et l'ensemble des données de l'interrogatoire, de l'examen clinique et des examens complémentaires ont été analysées. Une attention particulière a été portée aux données relatives au protocole Rituximab utilisé, les effets indésirables retrouvés dans le dossier, l'indication du traitement, et l'évolution de la maladie avant et après instauration du Rituximab.

2. RESULTATS :

Notre série se compose de 11 patients, nous vous proposons leurs observations afin de les étudier sur le plan clinique, paraclinique, thérapeutique et évolutif en comparant notre série aux séries de la littérature.

3. Les observations :

CAS n° 1 :

Patiente âgée de 59 ans originaire de Meknès, ayant comme antécédents des gonalgies chroniques, admise pour faiblesse du membre inférieur droit survenue brutalement, suivie d'une faiblesse du membre inférieur gauche 24 heures plus tard.

Examen à l'admission :

- Station debout et marche impossibles.
- Force globale et segmentaire conservées aux membres supérieurs.
- Paraplégie des deux membres inférieurs.
- Reflexes ostéo-tendineux rotuliens abolis
- Anesthésie tactile et thermo-algique avec niveau arrivant au mamelon (D4).
- Pas d'atteinte des nerfs crâniens.
- Le reste de l'examen somatique est sans particularités.

Devant ce tableau de paraplégie avec niveau sensitif, une lésion médullaire est suspectée.

PARACLINIQUE :

- IRM Médullaire : Aspect de myélite étendue
- LCR : cytochimie normale
- EPP : Synthèse intra-thécale d'Immunoglobulines dans le LCR
- Examen ophtalmologique : sècheresse oculaire.

- PEV : Normaux
- Biopsie des glandes salivaires : Sialadénite chronique grade 4 / Pas de dépôts amyloïdes à la coloration rouge Congo.
- Biologie :
NFS : Hémoglobine 10g/dl ; GB 6990 élément/mm³ ; PLQ 253000élément/mm³
Urée : 0.37 g/L
Créatininémie : 7 mg/L
Na : 137 / K : 3.7
CRP : 50
Bilan hépatique : Normal
Sérologie hépatitique et HIV : négatives
Bilan immunologique : négatif
Vitamine B12 : Normale
Ac anti NMO : Négatifs

DIAGNOSTIC RETENU :

Syndrome de Gougerot-Sjögren avec atteinte neurologique à type de Myélite transverse aigue étendue.

EVOLUTION :

La patiente a bénéficié d'un Bolus de Méthylprednisolone de 1gramme par jour pendant 5 jours sans aucune amélioration clinique. La décision était de réaliser des séances d'échanges plasmatiques.

Après la 6^{ème} séance d'échanges plasmatiques, l'évaluation ne trouve aucune amélioration clinique, la décision était donc de mettre la patiente sous RITUXIMAB comme traitement de fond de sa maladie (Neuro-Gougerot) associé à un traitement

par Gabapentine pour traiter les douleurs neuropathiques associé à une rééducation motrice et sphinctérienne.

Le bilan prétraitement à objectivé une leucocyturie avec culture négative, la patiente a été mise sous antibiothérapie.

Protocole RITUXIMAB :

Dose d'induction : 1g à J0 et J15

Dose d'entretien : 1g tous les 6 mois :

1^{ère} cure : 08/06/2016

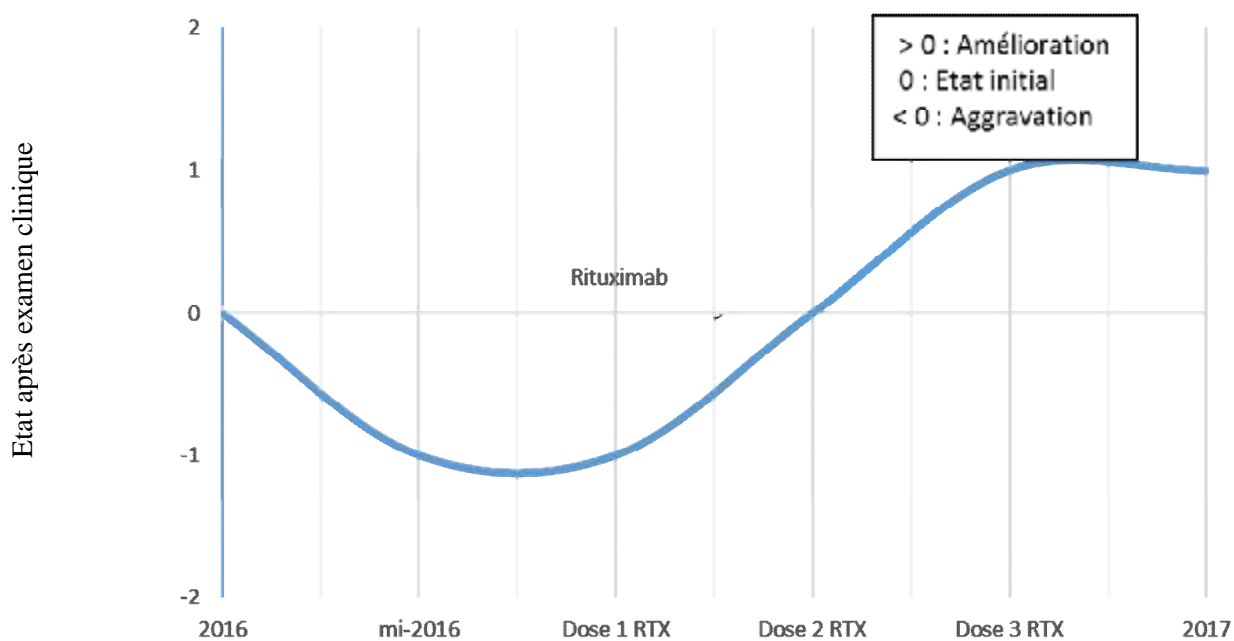
2^{ème} cure : 21/06/2016

3^{ème} cure : 26/12/2016

Effets indésirables : Phase d'induction : Pas d'incidents majeurs mis à part une infection urinaire à E. Coli.

Evolution : Nette amélioration clinique, reprise de la marche avec déambulateur, disparition des troubles de sensibilité ainsi que des troubles sphinctériens, persistance des douleurs articulaires avec une paraparésie spastique.

Pas de rechutes neurologiques avec un recul de 9 mois.



Graphique 1 : Suivi de l'évolution clinique de P1

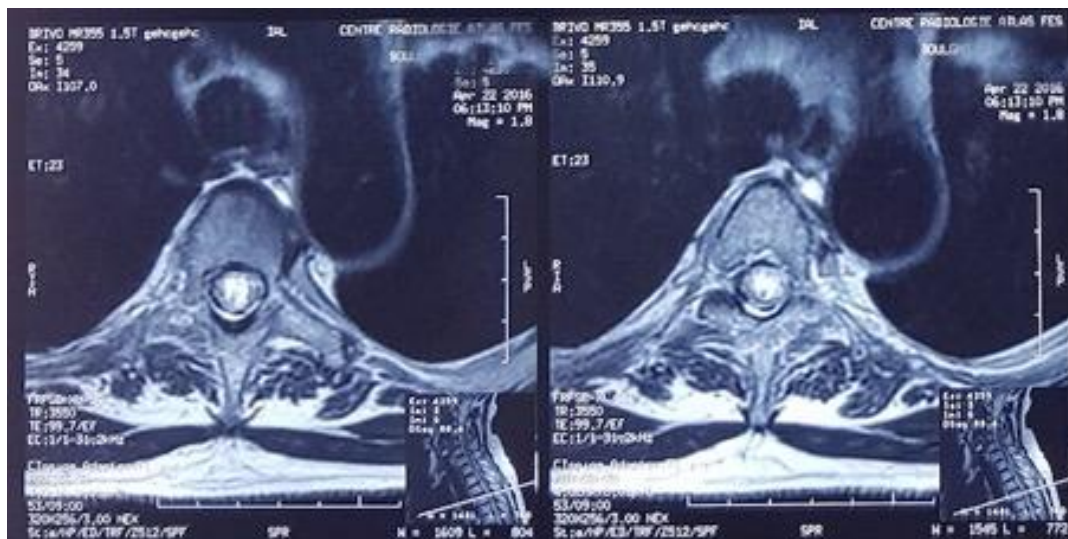


(a)



(b)

Figures 8 : IRM médullaire sagittale T1 injectée montrant une prise de contraste cervico-dorsale très étendue sur 5 vertèbres en faveur d'une myélite longitudinale.



(c)

(d)

Figures 9 : IRM médullaire coupe transversale : hyper signal touchant la totalité de la moelle en faveur d'une myélite transverse.

CAS n° 2 :

Patiente âgée de 27 ans, mère de 3 enfants ayant comme antécédents 2 fausses couches, et un épisode d'hémi-parésie droite avec une paralysie faciale spontanément résolutifs (1 an avant la symptomatologie actuelle), qui présente brutalement une aphasie avec lourdeur de l'hémicorps droit sans notion de traumatisme.

Examen à l'admission :

- Hémi-parésie droite.
- Station debout et marche impossibles.
- Aphasie totale.
- Hémianopsie latérale homonyme.
- Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

PARACLINIQUE :

- TDM cérébrale : Plusieurs lésions hypodenses bilatérales intéressant le tronc cérébral et les hémisphères cérébraux
- IRM cérébrale : Multiples plages intéressants les pédoncules cérébelleux moyens, ponto-pédonculaires gauches, thalamique bilatérales, ainsi que la substance blanche frontale droite et pariétale gauche.
- Aspect grêle des segments proximaux des artères du polygone de Willis
- ⇒ Aspect évocateur d'une vascularite cérébrale
- TDM Thoraco Abdomino Pelvienne : absence de signes en faveur d'une sarcoïdose.
- Biopsie des glandes salivaires : Sialadénite chronique grade I.
- LCR : hyperprotéinorachie avec synthèse intrathécale d'immunoglobulines.

- Biologie :

Sérologies HIV / Syphilis / Hépatites : négatives

NFS et Ionogramme : normaux

Bilan hépatique : normal

Acide urique : normal

Enzyme de conversion : positif

Ac anti SSB, Ac anti SSA, Ac anti DNa, AAN, Ac anti PL : Négatifs

DIAGNOSTIC RETENU :

Vascularite cérébrale probablement primitive

EVOLUTION :

Au cours de son hospitalisation la patiente a présenté un état de mal épileptique ayant nécessité un séjour en réanimation.

Devant la sévérité du tableau la décision était de prescrire un bolus de Méthylprednisolone de 1 gramme par jour pendant 5 jours, puis démarrer un traitement par RITUXIMAB.

Le bilan pré-thérapeutique était sans anomalie.

Protocole RITUXIMAB : 1g à j0, j15 et J30 puis tous les 21jours pendants 6 mois :

1ère cure : 23/03/2015

2ème cure : 07/04/2015

3ème cure : 23/04/2015

4ème cure : 14/05/2015

5ème cure : 04/06/2015

6ème cure : 16/07/2015

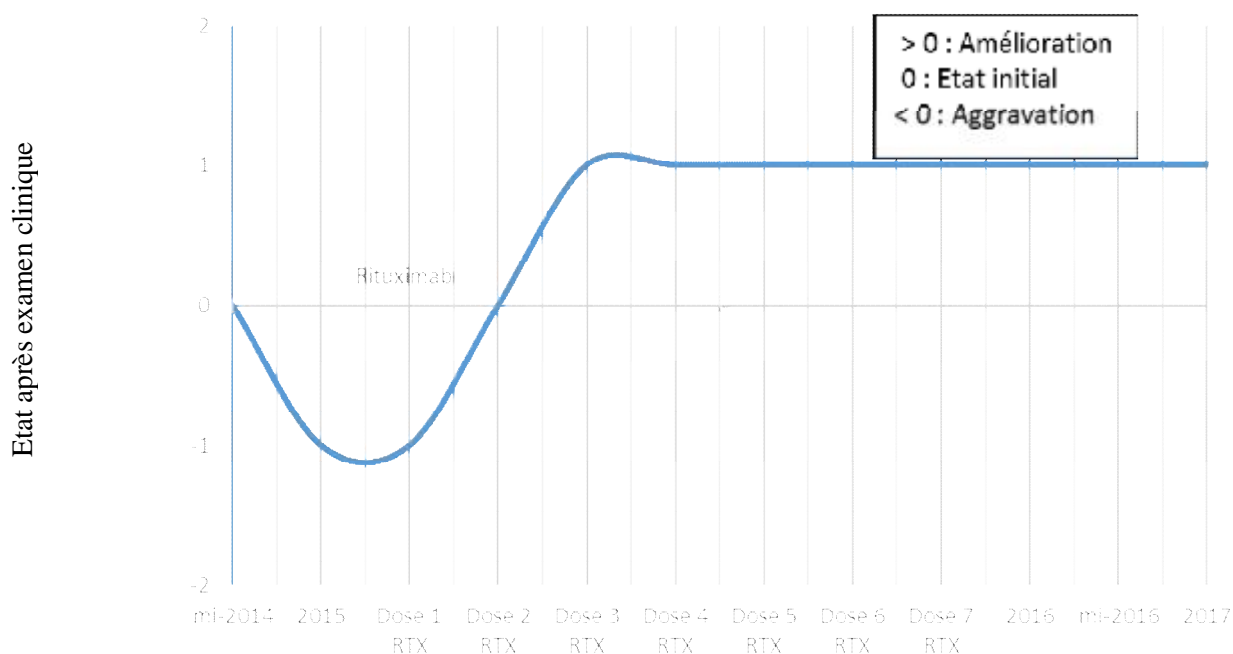
7ème cure : 18/08/2015

Effets indésirables : Les cures se sont déroulées sans aucun incident ou effet indésirable secondaire au traitement par RITUXIMAB.

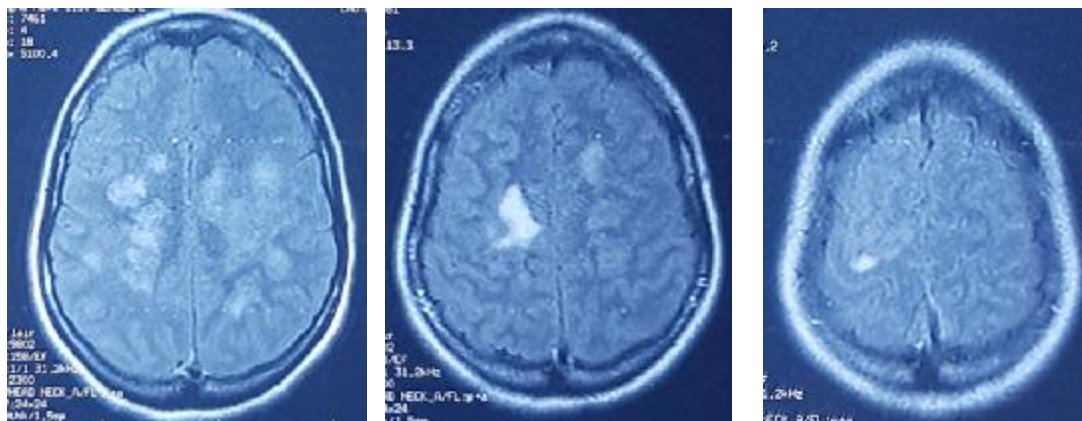
Evolution : Après 4 cures de Rituximab la patiente s'est améliorée cliniquement et fut transférée à nouveau au service de Neurologie pour complément de prise en charge.

Au terme du dernier contrôle le 04/01/2017 la patiente présente une nette amélioration clinique : Pas de rechute avec un recul de 21mois.

- Marche avec déambulateur
- Force musculaire normale
- Légère ataxie aux manœuvres doigt-nez et talon-genou
- Pas de crises convulsives
- Dysarthrie séquellaire



Graphique 2 : Suivi de l'évolution clinique de P2

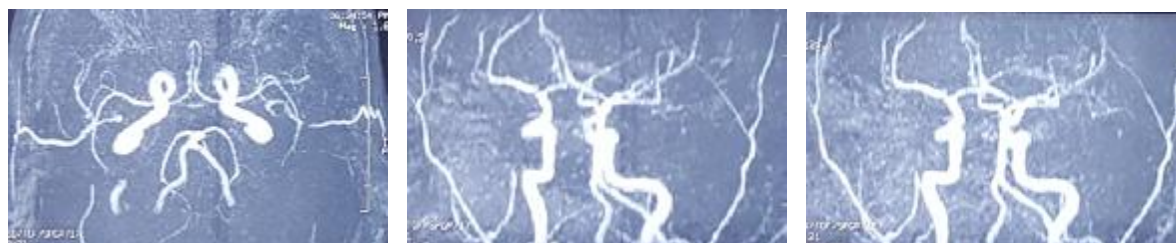


(a)

(b)

(c)

Figures 10 : IRM cérébrale séquence FLAIR coupe axiale montrant des lésions en hyper signal volumineuses confluentes essentiellement sous corticale



(d)

(e)

(f)

Figures 11 : Angio IRM artérielle montrant des irrégularités artérielles surtout de l'artère sylvienne gauche.

CAS n° 3 :

Patiente âgée de 40 ans mère de 4 enfants, ayant comme antécédents des sciatalgies, une aphtose buccale et génitale récidivante et un épisode de baisse de l'acuité visuelle spontanément résolutif il y a quelques années.

La patiente a été admise pour une faiblesse du membre inférieur droit, d'installation brutale associée à une diplopie binoculaire verticale.

Examen à l'admission :

- Marche avec fauchage bilatéral
- Syndrome quadripyramidal déficitaire aux membres inférieurs
- Syndrome cérébelleux cinétique
- Présence d'aphte buccale et cicatrice d'aphte génitale
- Pas de sècheresse buccale ou oculaire.
- Le reste de l'examen somatique est sans particularités.

PARACLINIQUE :

- IRM cérébrale (12/2013) : Lésions hyper T2 bulbo-protubérantielles gauches sans prise de contraste avec une lésion médullaire étendue de C7 à D2.
- LCR : Pleiocytose à 48 élément/mm³ sans synthèse intrathécale d'immunoglobulines.
- Biologie :
NFS : Normale
VS : 21min à H1 / 45min à H2
Anticorps antinucléaire : négatif
ANCA : négatifs
Sérologies (VHB/VHC/VIH) : négatives

Anticorps anti NMO : négatifs

Enzyme de conversion : Normal

DIAGNOSTIC RETENU :

Neuro Behçet parenchymateux.

EVOLUTION :

La patiente a bénéficié d'un Bolus de Méthylprednisolone de 1 gramme par jour pendant 5 jours puis elle a été mise sous Cyclophosphamide : 1^{ère} cure en février 2014 et la dernière cure en novembre 2014.

Sous Cyclophosphamide on note légère rémission des signes cliniques au début suivie d'une réaggravation neurologique avec à l'examen : Station debout et marche impossibles, une tétraparésie spastique, des rétentions aiguës d'urine, et troubles de déglutition.

IRM cérébrale de contrôle (07/2014) : Disparition des anciennes lésions et apparition de nouvelles lésions pontiques.

Un mois plus tard, la patiente fait une nouvelle poussée grave faite d'une dysarthrie importante avec des fausses routes et des troubles sphinctériens. A l'examen station debout et marche impossibles.

Neurobehçet parenchymateux chez une patiente de 40 ans qui continue à faire des poussées neurologiques graves malgré un traitement par cyclophosphamide bien conduit. Après un Bolus de 5j de Méthylprednisolone Un traitement de seconde ligne est discuté (Infliximab ou Rituximab).

Instauration d'un traitement par RITUXIMAB en association au BACLOFENE et rééducation motrice et sphinctérienne. Le bilan prétraitement était sans anomalie. Prémédication reçue.

Protocole : Dose d'induction 1g à J0 et J15 et une dose d'entretien de 375mg tous les 6 mois.

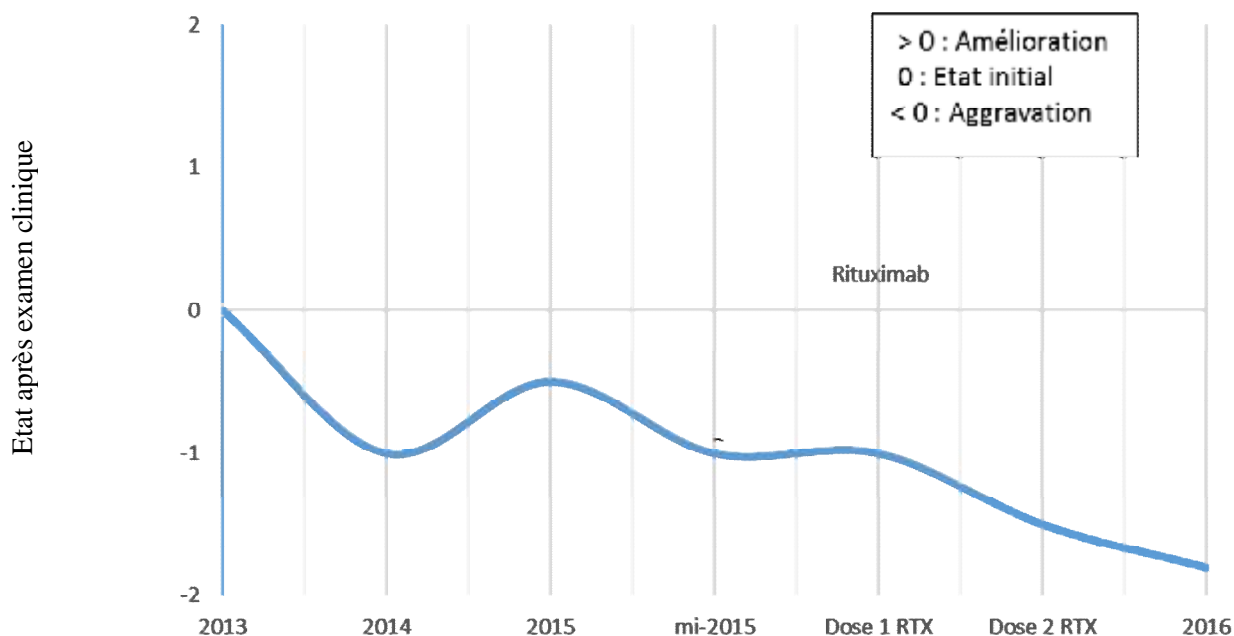
1^{ère} cure : 05/11/2015

2^{ème} cure : 9/12/2015

Effets indésirables : La phase d'induction s'est déroulée sans aucun incident ou effet secondaire lié au traitement par RITUXIMAB.

Evolution :

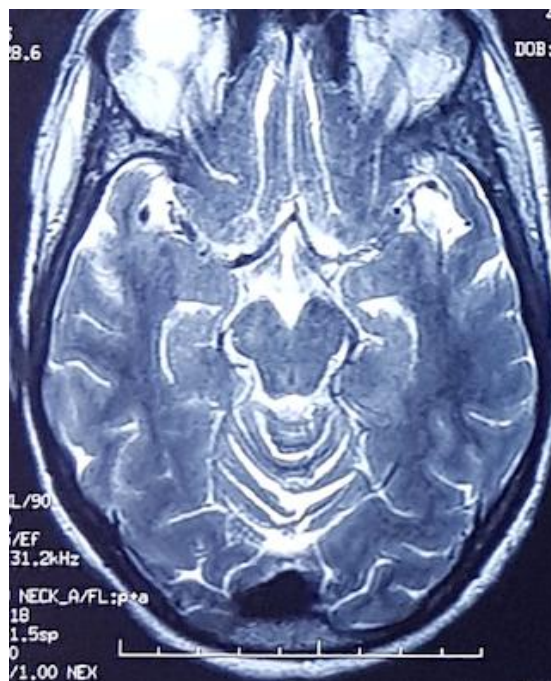
Un mois plus tard, la patiente se présente en poussée avec une tétraplégie spastique, des ROT vifs polycinétiques et une dysarthrie sévère. Elle a bénéficié d'un Bolus de Méthylprednisolone de 1 gramme par jour pendant 5 jours avec amélioration de la symptomatologie, et la décision était de rediscuter le traitement de fond.



Graphique 3 : Suivi de l'évolution clinique de P3



(a)



(b)

Figures 12 : IRM cérébromédullaire T2 : objectivant un hyper signal cervical très étendu sur toute la moelle cervicale avec une petite lésion du pédoncule cérébral Droit.



(c)



(d)

Figures 13 : IRM médullaire séquence T1 injectée : montrant une prise de contraste médullaire étendue de D10 à D12.

CAS n° 4 :

Patient âgé de 30 ans, célibataire, mécanicien de profession, admis dans un tableau d'état de mal épileptique fait de 5 crises convulsives généralisées tonico-cloniques, sans reprise de conscience en inter-critique avec notion de céphalée et de vomissements.

Examen à l'admission :

- Patient confus apyrétique
- Ptosis gauche avec ophtalmoplégie bilatérale (atteinte du III et du VI à gauche, et du III à droite)
- Pas de raideur méningée.
- Reflexes ostéo-tendineux vifs.
- Pas de déficit moteur.
- Macroglossie suite aux morsures répétées lors des crises convulsives.
- Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

PARACLINIQUE :

- TDM cérébrale : 2 plages hypodenses sous corticales frontales bilatérales avec un épaissement dure-mérien faisant évoquer une pachyméningite.
- IRM cérébrale : Pachyméningite, 2 lésions en HyperT2 frontales bilatérales de nature probablement œdémateuse.
- LCR : GB à 30, hyperproteïnorrhée à 2.35g, et culture négative
- Examen ophtalmologique : Pas d'œdème papillaire, baisse de l'acuité visuelle avec conjonctivite.
- Examen Oto-rhino-laryngologique : aspect en faveur d'une Rhinite chronique.

- Biopsie des fosses nasales : importants remaniement inflammatoires chroniques en poussée aigue et ulcérée et suppurée sans agent pathogène identifiable. Lésion inflammatoire hypertrophique.
- Biologie :
 - NFS : Hb 10 g/dl ; PQ 668000 élément/mm³ ; GB 22350 élément/mm³
 - CRP : 250
 - VS : H1 130 / H2 140
 - Bilan rénal : Normal
 - ANCA (p et c) : négatifs
 - Enzyme de conversion de l'angiotensine : 29

DIAGNOSTIC RETENU :

Neuro-Wegener

EVOLUTION :

Le patient a été mis sous protocole d'EME avec bonne évolution clinique.

Une semaine plus tard le patient s'est réaggravé et l'imagerie a révélé une thrombose veineuse cérébrale du sinus longitudinal supérieur. Vu la pachyméningite et l'atteinte ORL le diagnostic de vascularite de WEGENER fut fortement suspecté. Un traitement anticoagulant et une corticothérapie ont été instaurés.

Un mois plus tard, lors de la dégression de la corticothérapie le patient se plaint d'une importante baisse de l'acuité visuelle associée à des cervicalgies et des épisodes de vomissements. La décision était de le mettre sous Bolus de Méthylprednisolone (1 gramme par jour pendant 5 jours) puis démarrer un traitement par Cyclophosphamide pendant 6 mois en maintenant la corticothérapie pleine dose pendant 2 mois, et faire le relais par Azathioprine après les 6mois. Le Cyclophosphamide a été démarré le 14/05/2014 avec une bonne évolution clinique.

Un mois plus tard le patient est admis pour une nouvelle poussée faite d'une baisse de l'acuité visuelle, de fatigabilité des membres inférieurs avec des douleurs neuropathiques intenses ne cédant pas aux antalgiques habituels.

La décision était de mettre le patient sous antidépresseur tricyclique et Bolus de Méthylprednisolone (1 gramme par jour pendant 5 jours), et d'instaurer un nouveau traitement de fond par RITUXIMAB.

Protocole RITUXIMAB : 1g à j0, j15, J30 puis tous les 21jours pendants 6 mois.

1ère cure : 10/06/2014

2ème cure : 25/07/2014

3ème cure : 01/09/2014

4ème cure : 25/09/2014

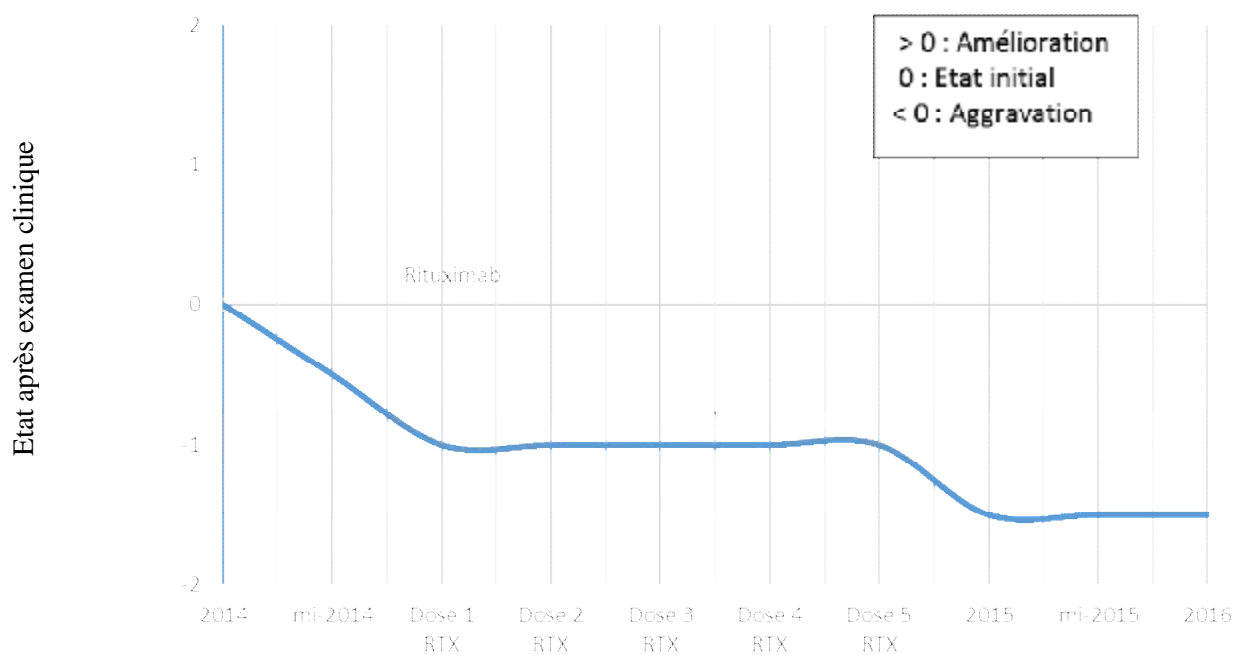
5ème cure : 23/10/2014

Effets indésirables : les cures se sont bien déroulées, sans incident ni effet secondaire relatif au traitement par RITUXIMAB.

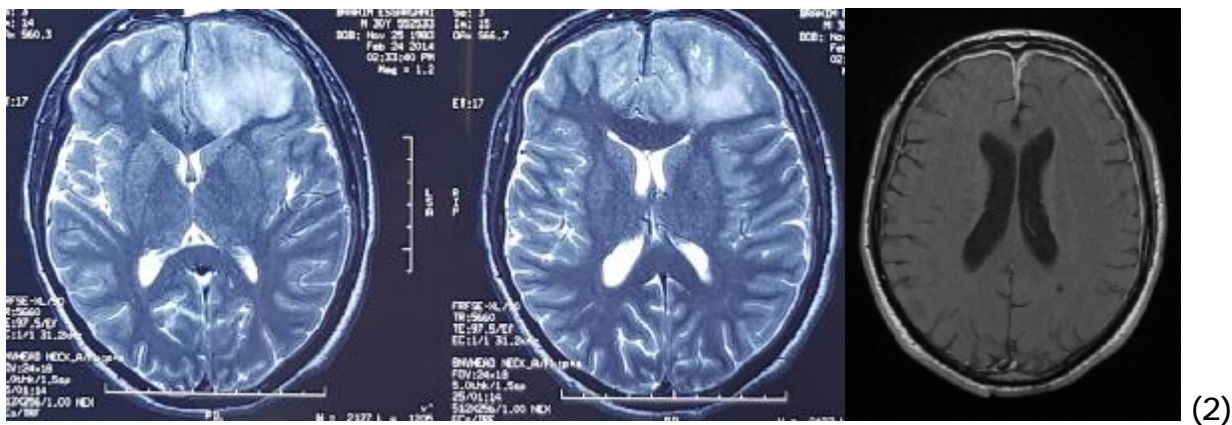
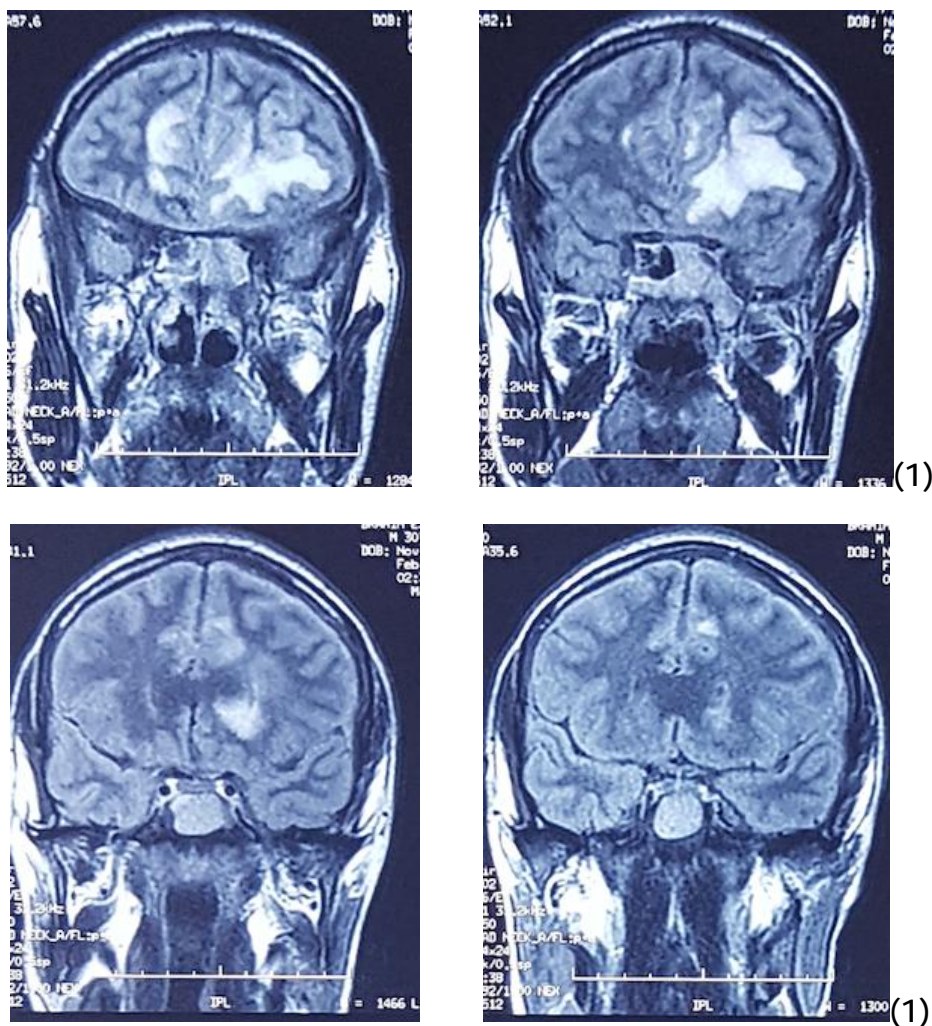
Evolution : sous RITUXIMAB l'état du patient est resté stationnaire sans aucune poussée ou aggravation neurologique.

Un mois après la dernière cure le patient a été admis pour une nouvelle poussée. Après avis des internistes, la décision était de faire un Bolus de Méthylprednisolone de 1 gramme par jour pendant 3jours, d'arrêter le RITUXIMAB et de mettre le patient sous Cyclophosphamide protocole de vascularites : J0, J15 et J30 puis tous les 21 jours en association à l'Azathioprine à partir de j15 avec une dégression de la corticothérapie.

A la dernière consultation un mois plus tard, on note une amélioration des névralgies, pas de crises, pas de nouveaux signes cliniques mais le patient ne voit pas de son œil gauche. Il est actuellement sous Azathioprine depuis février 2015.



Graphique 4 : Suivi de l'évolution clinique de P4



Figures 14 : IRM cérébrale FLAIR coronale (1) et T2 axiale montant des plages frontales bilatérales asymétriques sous corticales en hyper signal, avec un aspect de pachyménigite sur la séquence T1 injectée (2)

CAS n° 5 :

Patient âgé de 30 ans célibataire, sans antécédents pathologiques notables, suivi dans notre formation pour Neuro-sarcoïdose depuis 2011.

Le patient présentait à l'admission :

- Un syndrome pyramidal déficitaire aux membres inférieurs avec troubles sphinctériens.
- Un syndrome cérébelleux statique.
- Hypoesthésie des membres inférieurs sans niveau évident.
- Des troubles de la sensibilité profonde.
- Pas d'atteinte des paires crâniennes.
- Baisse de l'acuité visuelle : OD 8/10 ; OG 10/10
- Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

PARACLINIQUE :

- IRM cérébrale : Hypersignaux de la substance blanche en rapport avec la neuro-sarcoïdose
- LCR : Cytologie normale et culture négative glucorachie normale avec synthèse intrathécale des IgG
- PEV : signe d'atteinte du nerf optique du côté droit.
- TDM thoracique : Normale.
- Fibroscopie bronchique souple : normale.
- Lavage bronchoalvéolaire : normal.
- Biologie :
Hb :14.8 10g/dl
PQ 202000 élément/mm³
CRP 3.9

VS : H1 7 / H2 13

Sérologies : négatives

Enzyme de conversion de l'angiotensinogène : 98 (positif)

Ac anti antigènes nucléaires solubles (nRNP/Sm ; SSA ; SSB ; Scl-70 ; Ro52 ; Jo1 ; Rib ; CENP B ; dsDNA ; P Protein ; Histones ; Nucléosomes) :

Négatifs

Ac anti phospholipides : négatifs

DIAGNOSTIC RETENU :

Neuro-sarcoïdose probable

EVOLUTION :

Le patient a été mis initialement sous corticothérapie 60mg en association à un traitement antidépresseur avec bonne évolution.

Suite à la dégression de la corticothérapie (5mg) le patient a fait une poussée le 31/03/2014 faite d'un déficit moteur du membre inférieur gauche, d'une hypoesthésie du même membre avec un héli-niveau sensitif arrivant à D10. Le patient a donc bénéficié d'un Bolus de Méthylprednisolone de 3jours 1g/j et mis sous Azathioprine en association à la Corticothérapie.

Sous traitement bien conduit, le patient fait une nouvelle poussée suite à la dégression de la corticothérapie, faite de paraparésie, troubles sphinctériens une ataxie avec un signe de l'hermite positif. La décision était de faire un bolus de Méthylprednisolone et augmenter des doses de Corticothérapie à 20mg avec instauration d'un traitement par RITUXIMAB. Le bilan prétraitement était sans anomalie et le patient a reçu sa prémédication.

Protocole RITUXIMAB : 1g à 15jours d'intervalle chaque 6 mois.

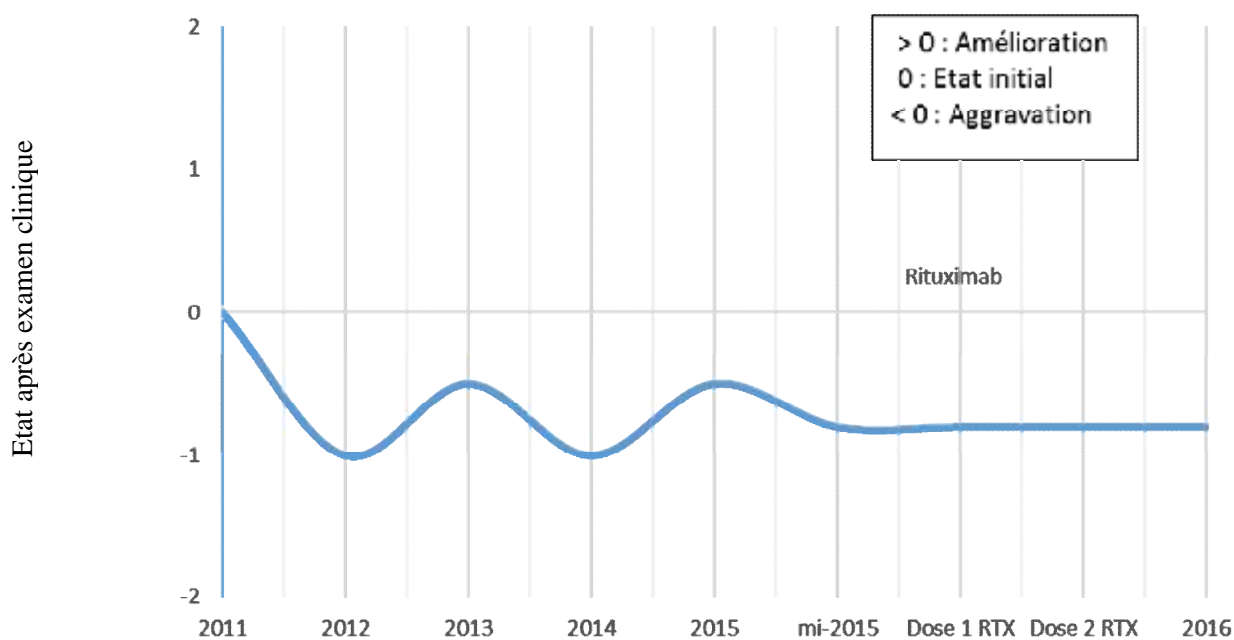
1ère cure : 11/09/2015

2ème cure : 26/09/2015

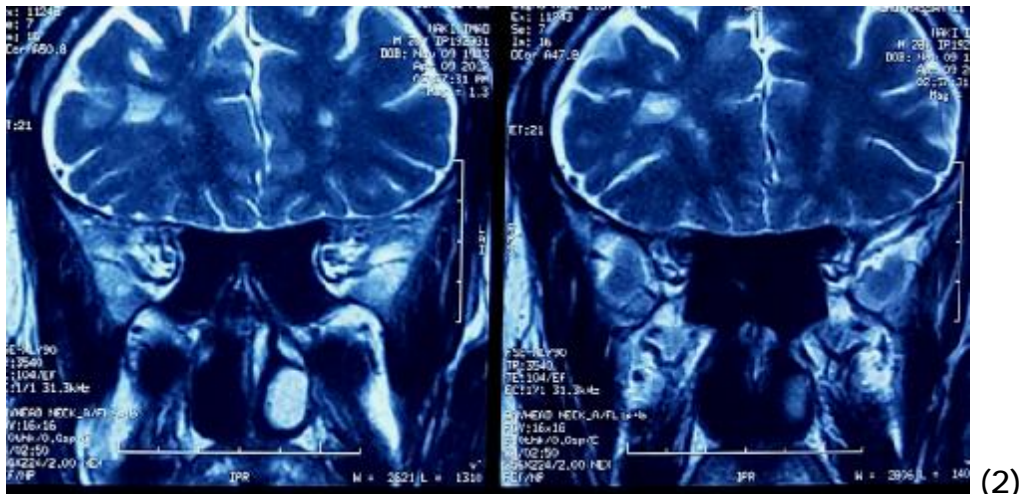
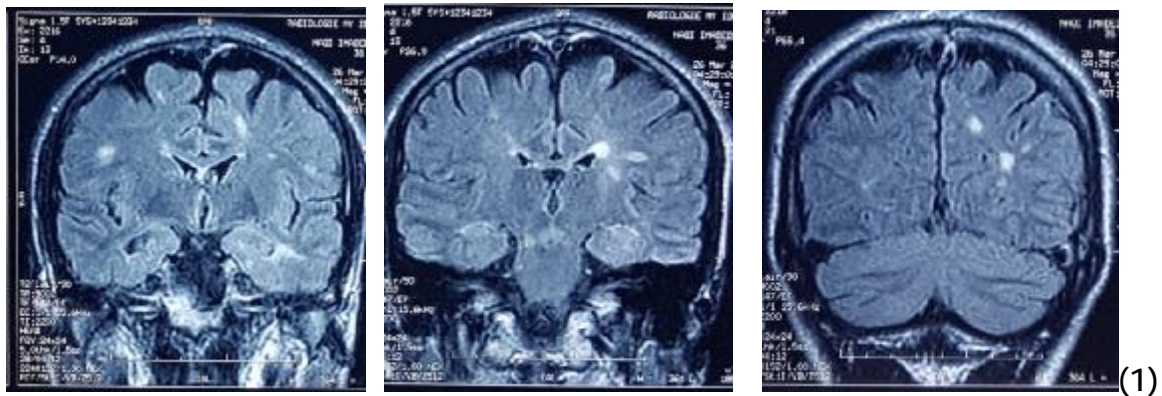
Effets indésirables : Le patient a présenté une réaction allergique simple lors de sa première cure, ce qui a nécessité l'interruption de la perfusion et l'administration d'un traitement antihistaminique.

La 2^{ème} cure s'est déroulée sans aucun incident.

Evolution : A la dernière consultation, l'état du patient est resté stable, sans aucune rechute ou aggravation neurologique. Le patient a été perdu de vue.



Graphique 5 : Suivi de l'évolution clinique de P5



Figures 15 : IRM cérébrale FLAIR (1) et T2 (2) et médullaire (3) : multiples lésions ovalaires péri ventriculaires juxta corticales et cervicale évoquant une maladie inflammatoire du SNC.

CAS n° 6 :

Patiente de 30 ans, diabétique, thyroïdectomisée, suivie à Oujda pour Myasthénie sous Pyridostigmine et Corticothérapie orale 10mg par jour, admise pour aggravation de sa symptomatologie.

Examen à l'admission :

- Fatigabilité des quatre membres.
- Elle ne tient pas la Barré et le Mingazzini.
- Déficit moteur coté a 2/5.
- Diplégie faciale et Ptosis bilatéral.
- Compte en apnée : 2
- Score myasthénique : 10

PARACLINIQUE :

- EMG : Bloc neuro-musculaire post-synaptique.
- TDM thoracique : Pas de thymome.
- ECBU : Stérile.
- Biologie :

NFS : Hb 12 g/dl ; GB 7200 élément/mm³ ; PQ 269000 élément/mm³

CRP : 3

Anticorps anti-RAch : 30.78 (+)

Anticorps anti TPO : Négatifs

TSH 91.5 ; T3 1.23 ; T4 0.94

PTH : 57.8

Calcémie : 83

Kaliémie : 3.7

DIAGNOSTIC RETENU :

Poussée Myasthénie

EVOLUTION :

Amélioration de la clinique après cure d'immunoglobuline intra-veineuse et augmentation des doses de la corticothérapie : score myasthénique : 47/100
compte en apnée : 9

Puis stabilisation des symptômes sous Pyridostigmine et corticoïdes.

Une année plus tard, la patiente accuse une dysphagie, fatigabilité avec difficulté à la mastication, son score myasthénique est passé à 32. Elle a donc bénéficié de 3 séances d'échanges plasmatiques sans nette amélioration, avec installation d'une aphonie et d'une diplopie. La décision était alors de démarrer un traitement par Cyclophosphamide tout en gardant la Pyridostigmine et la Corticothérapie.

La patiente continue à faire des poussées (toux sèche, diplopie et troubles de déglutition avec un score myasthénique à 18) sous traitement par Cyclophosphamide bien conduit. Le diagnostic de Myasthénie réfractaire a donc été retenu et la décision devant la sévérité du tableau était de démarrer un traitement par RITUXIMAB. Le bilan prétraitement était sans anomalie, et la patiente a reçu sa prémédication.

Protocole RITUXIMAB : 375mg/semaine pendant 4semaines puis chaque 6 mois

1ère cure : 15/07/2014

2ème cure :24/07/2014

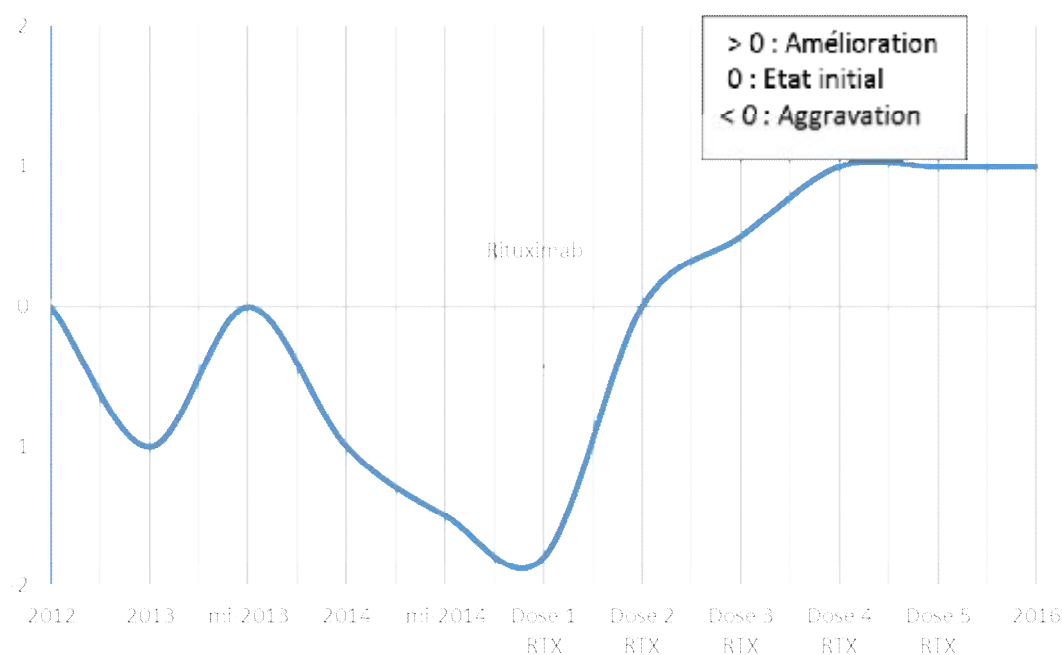
3ème cure :10/08/2014

4ème cure : 30/08/2014

5ème cure : 27/08/2015

Effets indésirables : Les cures se sont déroulées sans aucun incident ou effet secondaire relatif au traitement par RITUXIMAB.

Evolution : A la fin du suivi, on note une amélioration très satisfaisante, avec disparition quasi-complète des symptômes, la patiente est redevenue autonome, sans aucune poussée pendant une année avec élévation du score myasthénique a 68 et du compte en apnée a 28.



Graphique 6 : Suivi de l'évolution clinique de P6

CAS n° 7 :

Patiente de 42 ans, mariée et mère de 3 enfants, suivie depuis 2003 dans notre formation pour SEP rémittente sous INTERFERON bêta-1a, et elle est passée à la progression en 2013 ayant reçu 12 cures de cyclophosphamide.

Examen à l'admission :

- Marche avec aide.
- Tient le Barré, mais ne tient pas le Mingazzini.
- Déficit de force musculaire au niveau des quatre membres coté à 4/5
- Spasticité du membre inférieur gauche
- Ophtalmoplégie internucléaire bilatérale
- Manœuvres Doigt-nez et Talon-genou perturbées
- Babinski et Hoffman bilatéraux, ROT vifs
- Score EDSS initial à 6.5

PARACLINIQUE :

- IRM cérébrale : aspect en faveur d'une maladie inflammatoire démyélinisante du SNC avec signes d'activité (lésions se rehaussant après Gadolinium) et importante charge lésionnelle.
- BIOLOGIE :
NFS : Hb 13 g/dl ; PQ 233000 élément/mm³ ; GB 8400 élément/mm³
Ionogramme : Normal
CRP : 3
Bilan hépatique : Normal
Sérologies Syphilis / VIH : négatives

DIAGNOSTIC RETENU :

Sclérose en plaques secondairement progressive

EVOLUTION :

Suite à cette aggravation, la décision était de rediscuter le traitement de fond. On a démarré un traitement par Cyclophosphamide (08/2013). Lors de l'évaluation on note une légère amélioration des symptômes avec persistance des difficultés à la marche et apparition de paresthésies et vertiges.

Une année plus tard, (après 5 cures de Cyclophosphamide), l'aggravation se poursuit progressivement par l'installation d'un tremblement du chef, de troubles sphinctériens et de douleurs neuropathiques. A l'examen : Marche ataxique avec double aide et Elargissement du polygone de sustentation.

La décision était de continuer le traitement (tous les 2 mois).

Après 12 cures de Cyclophosphamide, l'état de la patiente continue à s'aggraver avec apparition d'une légère dysarthrie cérébelleuse. Score EDSS 7.5

La patiente fut mise sous Azathioprine (le 10/2015) en association à un bolus de Méthylprednisolone tous les 2 mois.

10 mois plus tard, persistance de l'aggravation sous traitement bien conduit. La décision était de mettre la patiente sous RITUXIMAB. Le bilan prétraitement était sans anomalie et la patiente a reçu sa prémédication.

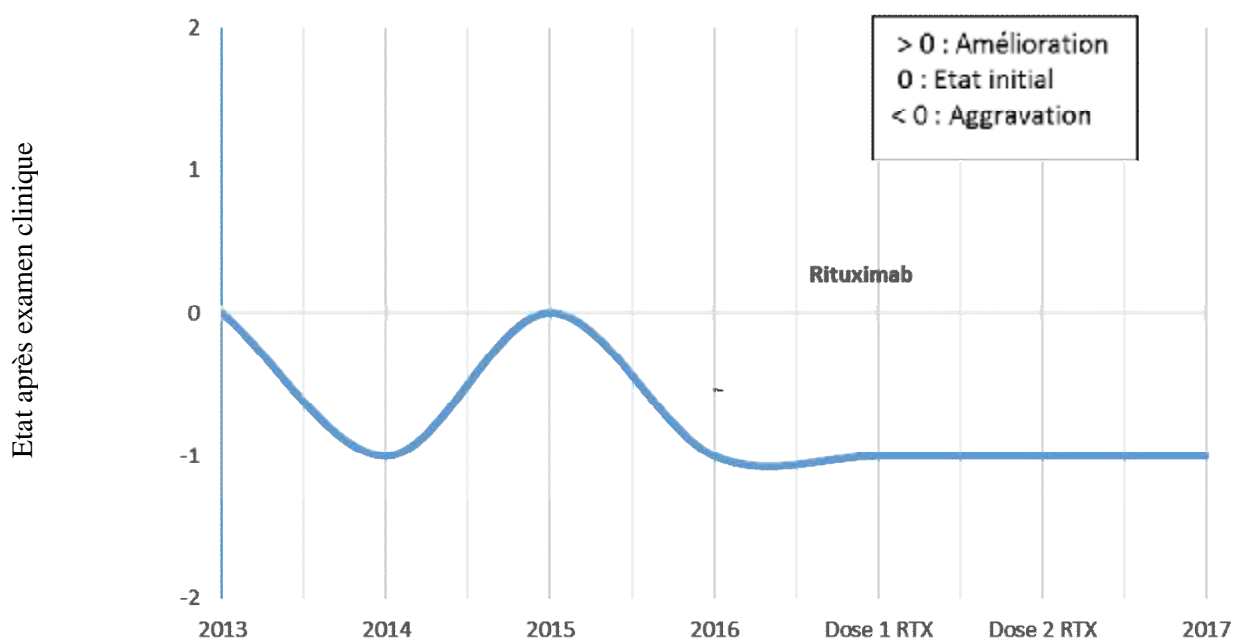
Protocole RITUXIMAB : Dose d'induction : 1g à J0 et J15 / Dose d'entretien : 500mg tous les 6 mois.

1ère cure : 15/11/2016

2ème cure : 02/12/2016

Effets indésirables : Les cures se sont déroulées sans aucun incident ou effet secondaire relatif au traitement par RITUXIMAB.

Evolution : A la dernière constatation l'état de la patiente est resté stationnaire sans aucune aggravation neurologique avec un recul de 5 mois, le score EDSS est de 7.5



Graphique 7 : Suivi de l'évolution clinique de P7

CAS n° 8 :

Patiente âgée de 41 ans, sans antécédents pathologiques notables, suivie depuis 2006 dans notre formation pour Neuromyéélite optique de DEVIC sous Cyclophosphamide et corticothérapie orale à 60mg par jour.

Examen à l'admission :

- Marche instable et précautionneuse.
- Syndrome quadri-pyramidal avec hémiparésie droite
- Trouble de la sensibilité profonde

PARACLINIQUE :

- IRM cérébrale et médullaire : Lésion médullaire étendue sur plus de 2 étages sans atteinte cérébrale.
- ECG : Normal.
- Radiographie thoracique : Normale.
- Biologie :

Anticorps anti-NMO : Positifs

NFS : Hb 11g/dl ; GB 8180 élément/mm³ ; PQ 366000 élément/mm³

CRP : 9

Ionogramme : Normal

Bilan hépatique : Normal

Sérologies virales et syphilis : Négatives

Anticorps anti antigènes nucléaires solubles : négatifs

DIAGNOSTIC RETENU :

Neuromyéélite optique de DEVIC

EVOLUTION :

(La patiente a fait 4 poussées sévères)

La symptomatologie a débuté par l'installation de douleurs du membre supérieur gauche avec nualgies évoluant vers un déficit du même membre qui s'étend après 3 mois au membre inférieur du même côté. La patiente a été mise sous corticothérapie par voie orale.

En 2008 : Survenue d'un déficit aux 2 membres supérieurs sur une durée de 3 mois. La patiente a donc bénéficié d'un Bolus de Méthylprednisolone puis mise sous Azathioprine en association à la corticothérapie.

En 2011 : La patiente présente une nouvelle poussée faite d'une tétra-parésie, elle a bénéficié d'un Bolus de Méthylprednisolone de 5jours et la décision était de la garder sous le même traitement.

En 2014 : nouvelle poussée sous Azathioprine avec aggravation du déficit au niveau des 4 membres, dysarthrie et troubles de déglutition. Devant cette aggravation progressive la décision était de rediscuter le traitement de fond.

La patiente a donc été mise sous RITUXIMAB.

Le bilan prétraitement était sans anomalie et la patiente a reçu sa prémédication.

Protocole RITUXIMAB : 375mg/m² pendant 4 semaines puis 1g tous les 6 mois

1ère cure : 10/09/2014

2ème cure : 17/09/2014

3ème cure : 23/09/2014 (épisode de lymphopénie à 862/mm³)

4ème cure : 02/10/2014

5ème cure : 09/04/2015

6ème cure : 09/10/2015

7ème cure : 04/04/2016

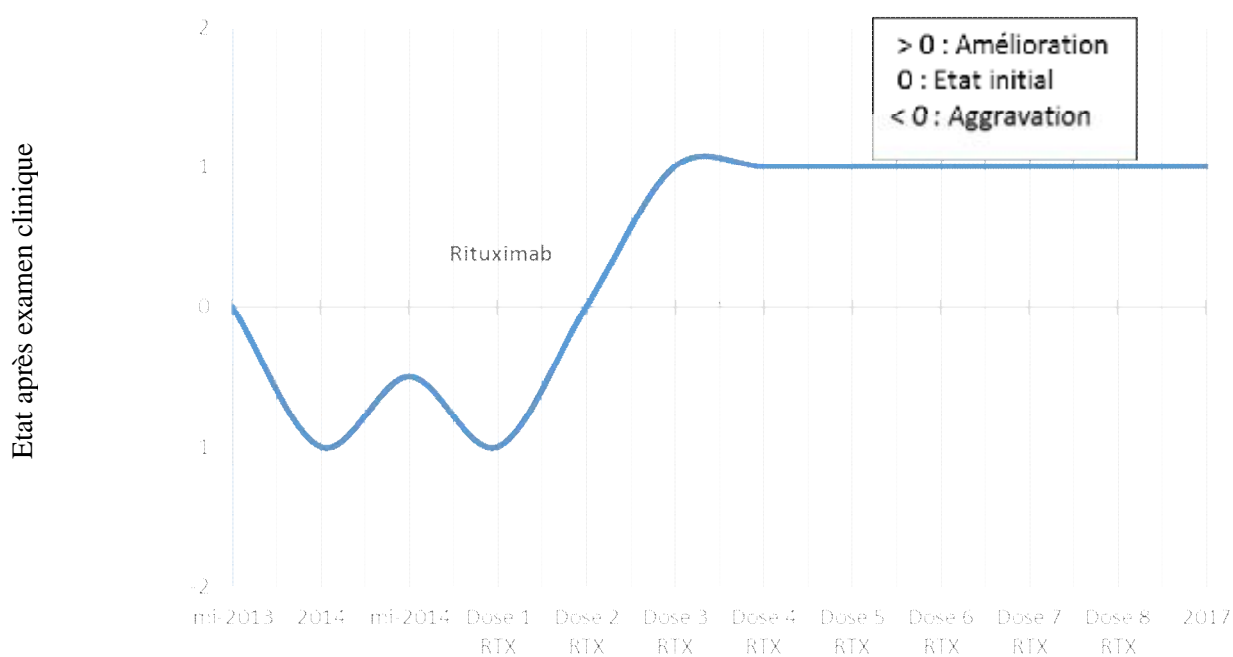
8ème cure : 06/10/2016

Effets indésirables : Les cures se sont déroulées sans aucun incident majeur, mis à part un épisode de lymphopénie à $862/\text{mm}^3$ après la 3^{ème} cure.

Evolution : bonne réponse avec nette amélioration des symptômes avec un recul de 30 mois.

A l'examen :

- Stabilité à la marche et à la station debout
- Elle tient le Barré et le Mingazzini
- La coordination n'est plus perturbée
- Reflexes ostéo-tendineux vifs
- Sensibilité normale



Graphique 8 : Suivi de l'évolution clinique de P8

CAS n° 9 :

Patient âgé de 36 ans célibataire électricien de profession, ayant comme antécédent un épisode de lourdeur du membre supérieur droit, d'hémispasme facial droit, et de diplopie binoculaire verticale spontanément résolutifs après une quinzaine de jours. Admis pour trouble de la marche et lourdeur des deux membres inférieurs.

Examen à l'admission :

- Syndrome pyramidal déficitaire aux membres inférieurs
- Score EDSS initial à 3.5

PARACLINIQUE :

- IRM cérébrale et médullaire : Lésions en faveur d'une maladie démyélinisante du système nerveux central étendue du tronc vers la moelle cervicale
- LCR : Normal ; pas de synthèse intrathécale, pas de bandes oligoclonales.
- BIOLOGIE :

NFS : Hb 14.7g/dl ; PQ 165000élément/mm³ ; GB 10000élément/mm³

Ionogramme : Normal.

Bilan de crase : Normal.

CRP : 0.04

Sérologies Syphilis, Hépatite, VIH : négatives.

Vitamine B12 : 269

Acide folique : 11.4

DIAGNOSTIC RETENU :

Sclérose en plaque récurrente et rémittente

EVOLUTION :

Le patient a été mis initialement sous Bolus de Méthylprednisolone 2 gramme tous les 2 mois pendant 4 mois, avec stabilisation de la symptomatologie et sans amélioration clinique évidente (score EDSS stable) en association à la Clomipramine pour un épisode dépressif majeur. (Le patient avait une mauvaise observance thérapeutique).

5 mois plus tard, le patient présente une aggravation de l'ancien déficit avec apparition d'un syndrome bulbaire. Il a eu un Bolus de Méthylprednisolone de de 1g par jour pendant 5 jours, puis la décision était d'instaurer un traitement par RITUXIMAB.

Le bilan prétraitement a mis en évidence une infection urinaire pour laquelle le patient a bénéficié d'une antibiothérapie adaptée avant de démarrer le traitement. Prémédication reçue.

Protocole RITUXIMAB : Une dose d'induction : 1g à J0 et J15 puis une dose d'entretien de 500mg tous les 6 mois. (le patient avait une mauvaise observance thérapeutique).

1ère cure : 31/10/2014

2ème cure : 04/12/2014

3ème cure : 19/05/2015

4ème cure : 16/09/2015

Effets indésirables : Les cures se sont déroulées sans aucun incident majeur relatif au traitement par RITUXIMAB, mis à part une infection urinaire à *Klebsiella Pneumoniae* après la 2^{ème} cure pour laquelle le patient avait reçu un traitement adapté.

Evolution : le patient est resté stationnaire sur le plan neurologique sans poussée avec un score EDSS stable.

Une année après la dernière cure il a été revu en consultation pour une nouvelle poussée. La décision était donc de rediscuter le traitement de fond.

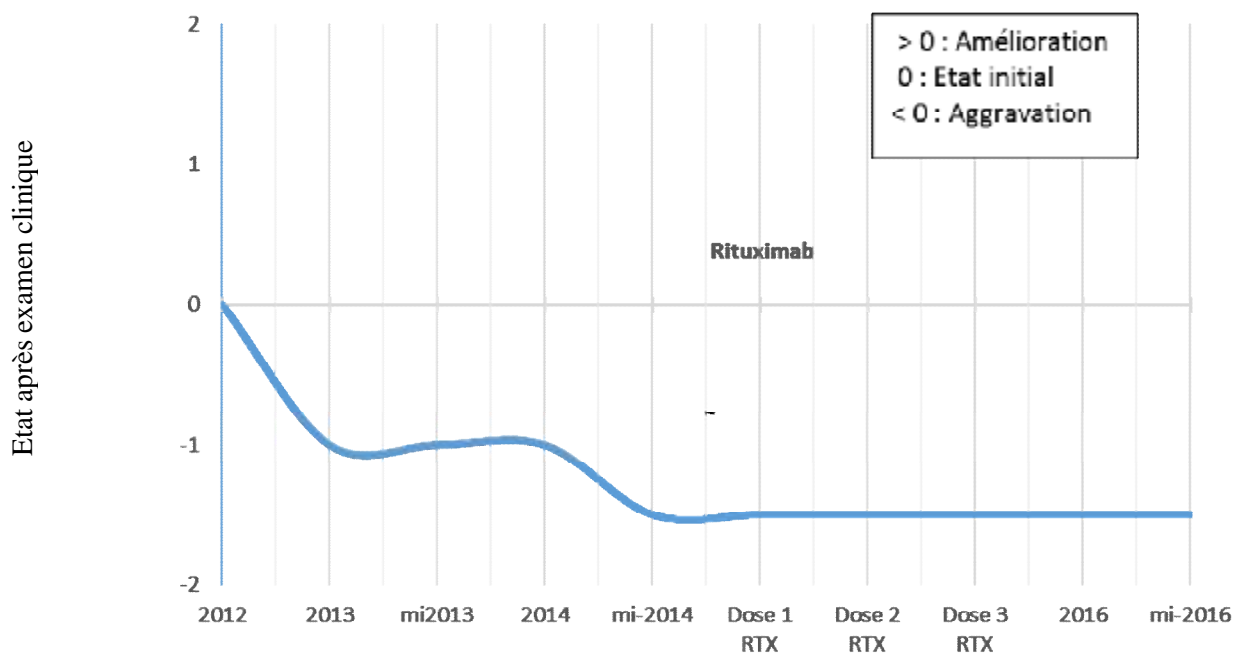
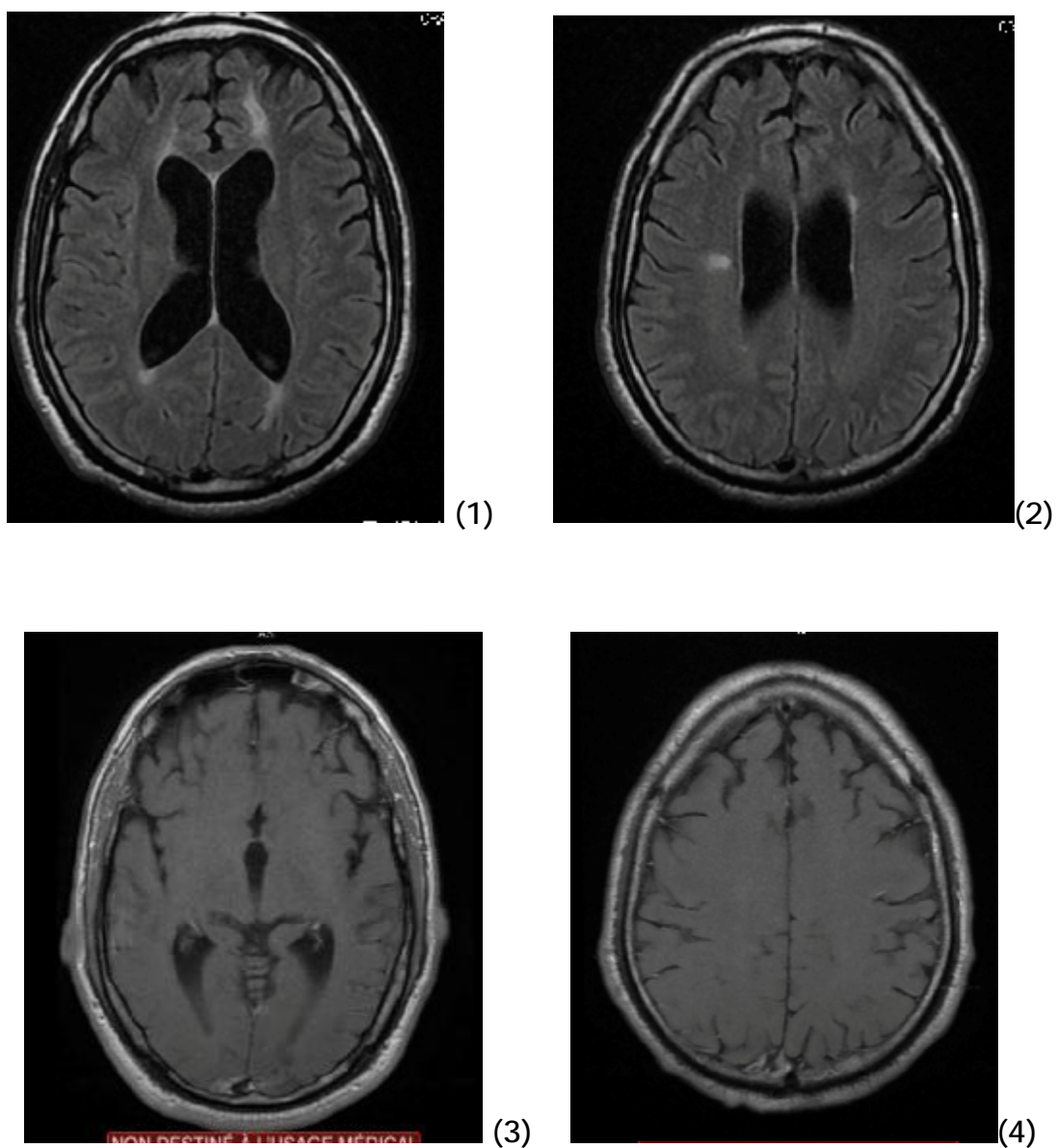


Figure 9 : Suivi de l'évolution clinique de P9



Figures 16 : IRM cérébrale axiale FLAIR (1-2) et T1 injecté montre des lésions de la substance blanche péri ventriculaire sans aucune prise de contraste à un an du traitement.

CAS n° 10 :

Patient âgé de 58 ans originaire de BERKANE, hypertendu et suivi pour une cardiopathie non documentée, ayant comme antécédents deux séjours en réanimation pour des pneumonies sévères, admis pour installation progressive d'une lourdeur des quatre membres qui prédomine aux membres inférieurs avec une urgenturie.

Examen à l'admission :

- Syndrome pyramidal déficitaire aux MI
- Pas de troubles de sensibilité superficielle ou profonde.
- Pas d'atteinte des paires crâniennes.
- Le reste de l'examen somatique est sans particularités.

PARACLINIQUE :

- IRM cérébrale : Présence de 4 lésions hyperintenses T2 de la substance blanche supratentorielle.
- IRM médullaire : 4 lésions hyperintenses T2 de la moelle dorsale.
- LCR : hyperproteïnorrhée sans synthèse intrathécale des IgG.
- Examen ophtalmologique : sécheresse oculaire.
- Radiographie thoracique : Pas de foyer
- BGSA : Sialadénite chronique.
- Echographie vésico-rénale : résidu post-mictionnel de 64ml
- BIOLOGIE :

AAN / AAS / AAG : négatifs

Hb 12.9g/dl ; PQ 219000 élément/mm³ ; GB 9000 élément/mm³

CRP 19

Ionogramme et Bilan hépatique : Sans anomalie

EPP : hypogammaglobulinémie à 5.2 avec dosage pondéral des Ig normal.

TSH : 2.204

DIAGNOSTIC RETENU :

Neuro-Gougerot

EVOLUTION :

Le patient a été initialement mis sous Corticothérapie et Cyclophosphamide comme traitement de fond, il a bénéficié de 7 cures mais l'aggravation du déficit des deux membres inférieurs se poursuit, avec apparition de douleurs neuropathiques.

Après discussion du cas avec les internistes, la décision était de mettre le patient sous RITUXIMAB.

Mis à part une hypogammaglobulinémie à 5.2 le bilan prétraitement était sans particularités. Le patient a reçu sa prémédication.

Protocole RITUXIMAB : Une dose d'induction de 1g à J0 et J15 puis une dose d'entretien de 1g tous les 6 mois.

1ère cure : 23/05/2013

2ème cure : 05/06/2013

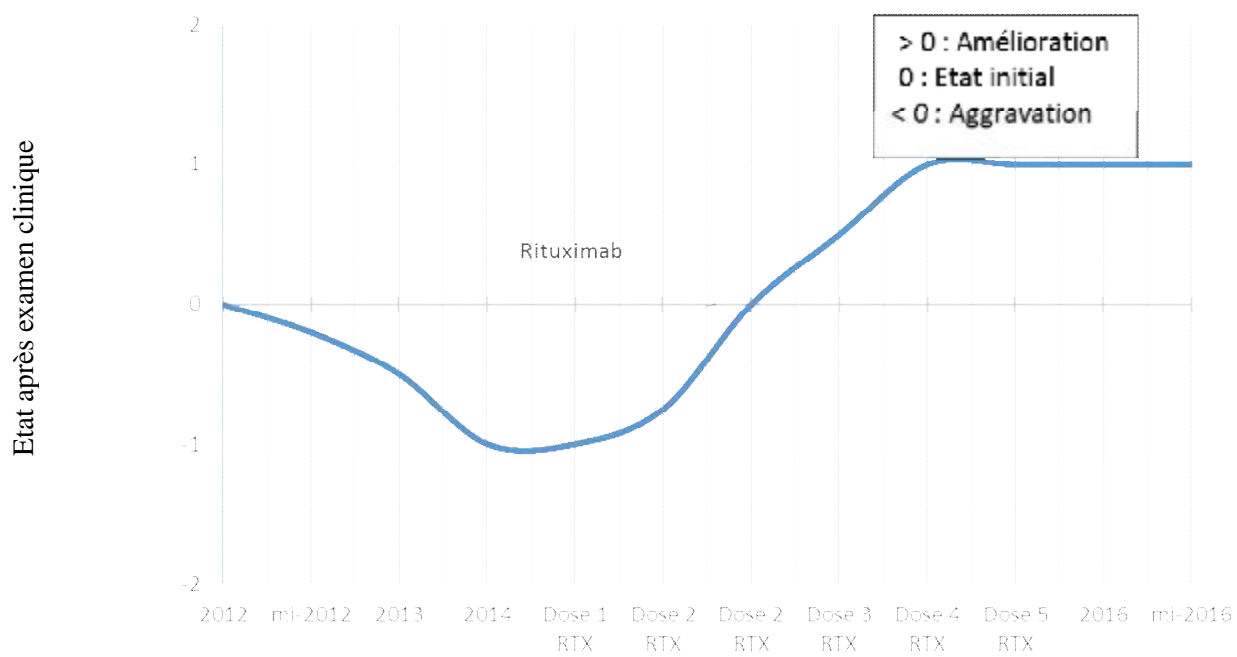
3ème cure : 31/12/2013

4ème cure : 05/08/2014

5ème cure : 19/10/2015

Effets indésirables : Les cures se sont déroulées sans aucun incident ou effet secondaire relatif au traitement par RITUXIMAB.

Evolution : dans un premier temps le patient est resté stable sur le plan neurologique. Après avoir débuté la phase d'entretien, on retrouve une bonne évolution avec amélioration des symptômes : les douleurs neuropathiques sont moins fréquentes et le patient peut monter et descendre les escaliers avec le déambulateur.



Graphique 10 : Suivi de l'évolution clinique de P10

CAS n° 11 :

Patient âgé de 30 ans, pompier originaire de Sefrou sans antécédents pathologiques notables qui se plaint de céphalées rebelles aux traitements antalgiques, d'installation progressive avec de épisodes de vertiges rotatoires, de fourmillements aux membres supérieurs et des troubles de langage.

Examen à l'admission :

- Station debout et marche non perturbées.
- Aphasie à type manque de mots.
- Pas de déficit sensitivomoteur et pas d'atteinte des paires crâniennes.
- Examen ophtalmologique : Normal.
- Le reste de l'examen somatique est sans particularités.

PARACLINIQUE :

- IRM : Multiples lésions bilatérales sous corticales temporales avec prise de contraste des parois des artères sylviennes et leptoméningées et un hématome intra parenchymateux temporal droit. Aspect en faveur d'une vascularite cérébrale.
- LCR : normal
- Biopsie des glandes salivaires : Sialadénite chronique stade 3.
- Biologie :
CRP : 22
NFS : GB 11600 élément/mm³ ; PLQ 298000 élément/mm³ ; Hb 14.5 g/dl
Sérologies syphilitique, hépatitique, Borréliose, Lime : négatives
AC anti nucléaires : Négatifs.
AC anti SSB/SSA : Négatifs.
EPP : Augmentation polyclonale modérée des γ globulines
Biopsie stéréotaxique : non faite.

DIAGNOSTIC RETENU :

Vascularite cérébrale probablement primitive.

EVOLUTION :

Le patient a initialement bénéficié d'un bolus de Méthylprednisolone de 1 gramme par jour pendant 5 jours puis il a été mis sous Cyclophosphamide et corticothérapie orale.

Le patient a bénéficié au total de 9 cures de Cyclophosphamide, et son état neurologique est resté stable, mis à part 2 épisodes de crises convulsives. Après la 9^{ème} cure, la décision était d'instaurer un traitement par Azathioprine sous couverture des Bolus mensuel de Méthylprednisolone pendant 6 mois.

Un mois plus tard, le patient se plaint de discrètes paresthésies au niveau du crâne et des membres supérieurs, avec à l'examen un syndrome pyramidal non déficitaire, et un tremblement d'attitude plus marqué à droite. Réapparition des crises épileptiques sous traitement bien conduit. L'IRM de contrôle avait montré des signes en faveur d'une vascularite toujours active (multiples prises de contraste leptoméningées).

Le patient a donc bénéficié d'un traitement par Bolus de Méthylprednisolone de 5 jours puis un traitement de fond par RITUXIMAB fut décidé et instauré.

Le bilan prétraitement était sans anomalie et le patient a reçu sa prémédication.

Protocole RITUXIMAB : 1g à J0 et J15 puis tous les 6 mois.

1^{ère} Cure : 10/06/2016

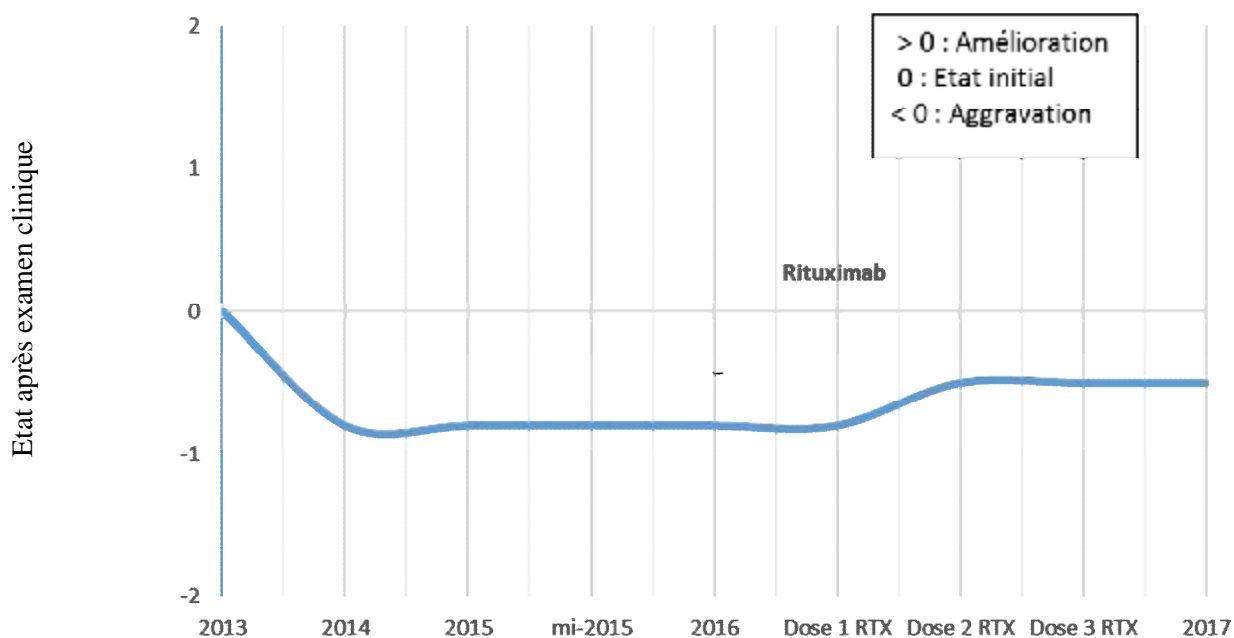
2^{ème} Cure : 22/06/2016

3^{ème} Cure : 11/12/2016

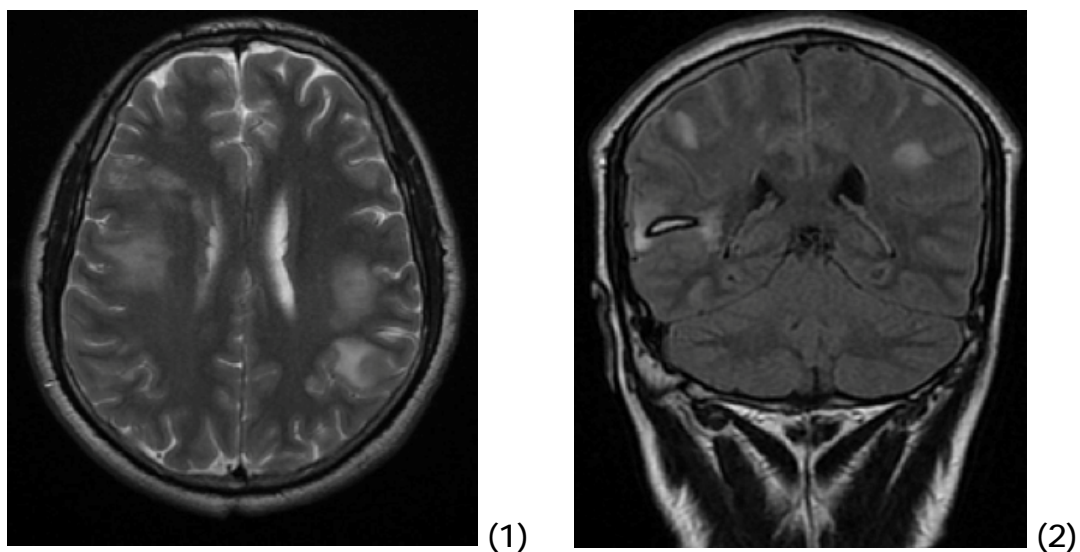
Effets indésirables : Les cures se sont bien déroulées sans aucun incident ou effet secondaire relatif au traitement par RITUXIMAB.

Evolution : le patient est resté stable sur le plan clinique en gardant sa symptomatologie initiale, sans crise convulsive ni aggravation neurologique.

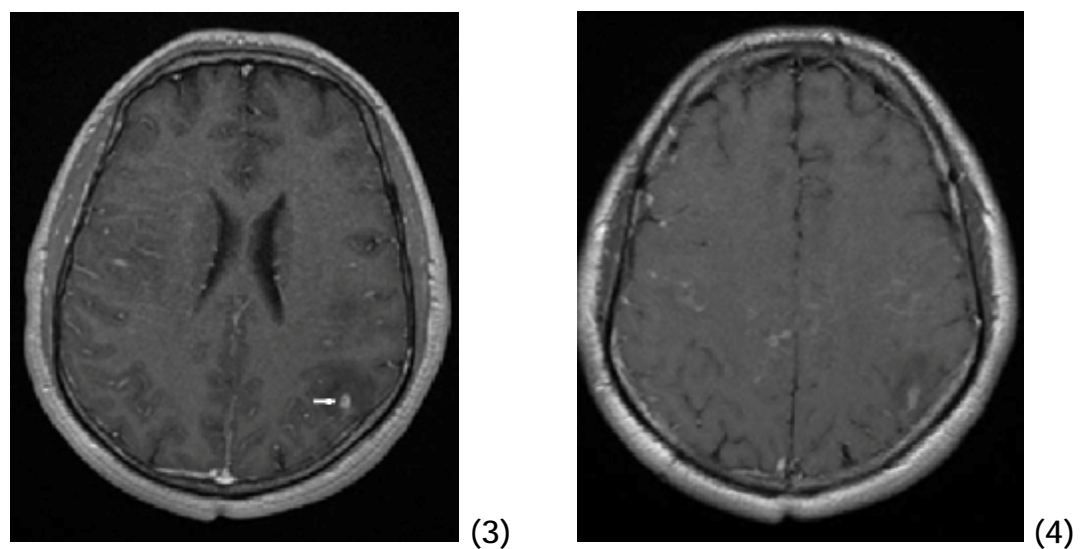
Imagerie de contrôle faite à 4 mois par rapport à la première cure montre une disparition de certaines lésions et apparition d'autres nouvelles lésions.



Graphique 11 : Suivi de l'évolution clinique de P11

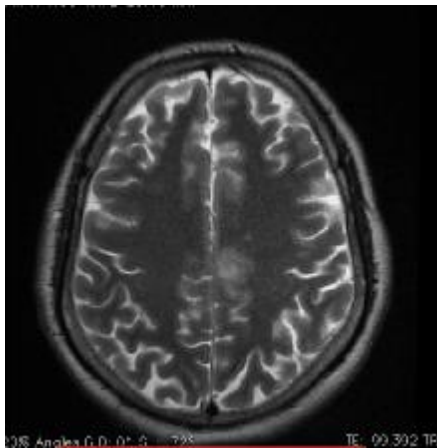
v IRM :

Figures 17 : IRM cérébrale axiale T2 (1) et coronale FLAIR (2) montrant de multiples lésions cortico-sous corticales, ischémiques et hémorragiques.

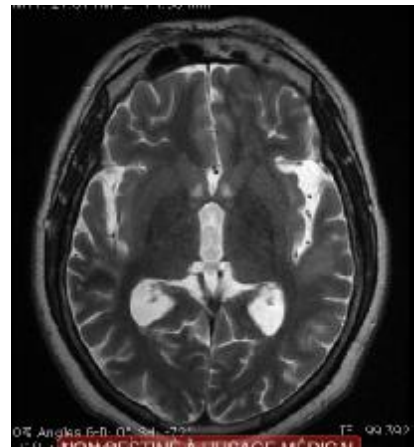


Figures 18 : Séquence axiale T1 injectée (3 et 4) montrant une prise de contraste leptoméningée et aussi de la paroi des vaisseaux (flèche).

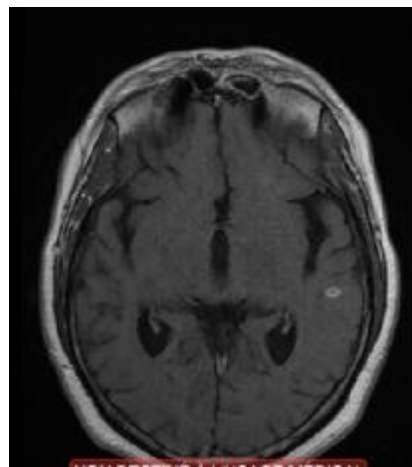
✓ IRM après (février 2017):



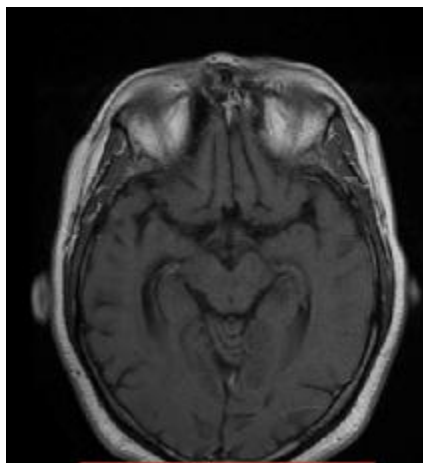
(5)



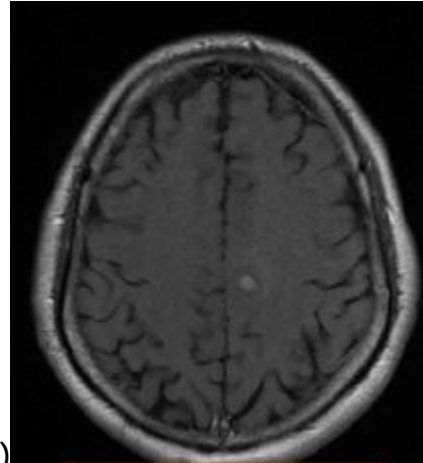
(6)



(7)



(8)



(9)

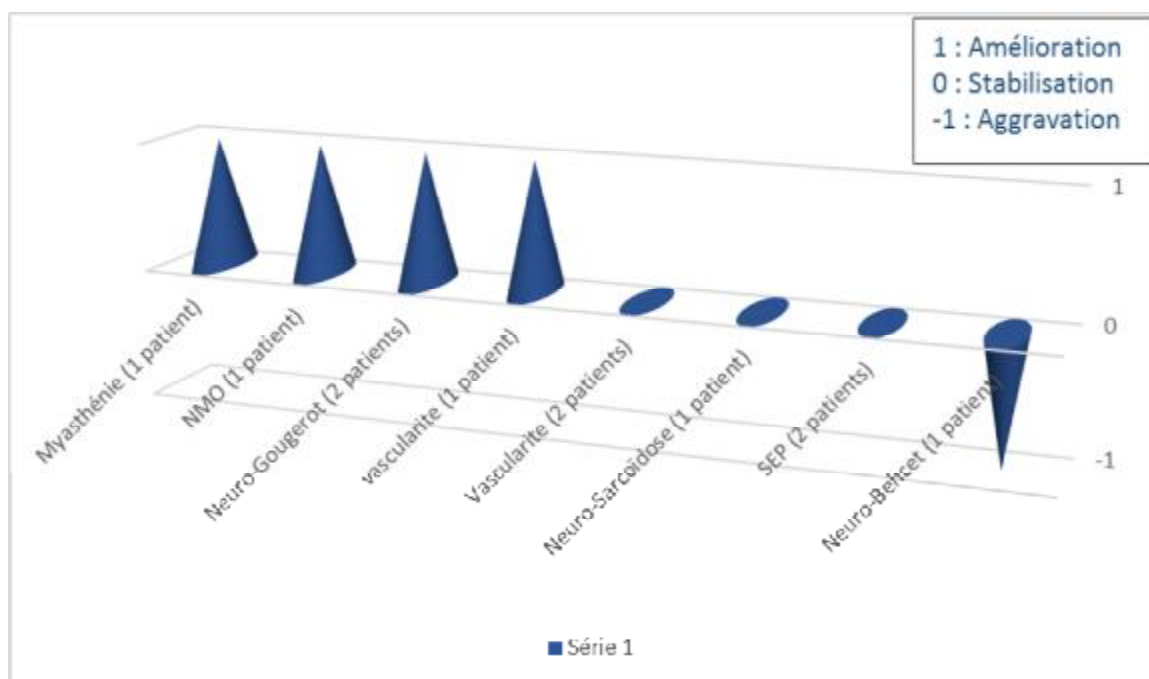
Figures 19 : IRM cérébrale axiale T2 (5 et 6) et séquence axiale T1 injecté (7) à 4 mois après la première cure montre une amélioration radiologique avec disparition de la prise de contraste des parois artérielles et régression importante des lésions parenchymateuses

4. Tableau et graphique récapitulatifs : (Vert : Amélioration / Rose : Aggravation / Orange : Stabilisation)

	DIAGNOSTIC	TTT DE 1 ^{ère} INTENTION	PROTOCOLE RITUXIMAB	EFFETS INDESIRABLES	EVOLUTION
Cas 1 59 ans	Neuro- Gougerot	Corticothérapie Plasmaphérèse	1g à J0 et J15 puis 1g tous les 6 mois (3 Cures)	Infection urinaire à E. coli	Amélioration : - Marche avec déambulateur - Disparition des troubles de sensibilité et les troubles sphinctériens
Cas 2 29 ans	Vascularite cérébrale	Corticothérapie	1g à j0 j15 J30 puis tous les 21jrs pendant 6 mois (7 Cures)	RAS	Amélioration : - Marche avec déambulateur - Force musculaire normale - Pas de crises convulsives - Dysarthrie et bégaiement (elle fait des efforts pour parler)
Cas 3 40 ans	Neuro-Behçet	Corticothérapie Cyclophosphamide	1g à J0 et J15 puis 375mg tous les 6 mois (2 Cures)	RAS	Aggravation : - Poussée avec une tétraplégie spastique - Des ROT vifs polycinétiques - dysarthrie sévère

Cas 4 30 ans	Vascularite : Neuro- Wegener	Corticothérapie Cyclophosphamide Azathioprine	1g à j0 j15 J30 puis tous les 21jrs pendant 6 mois (5 Cures)	RAS	Stabilisation - Aucune neurologique aggravation
Cas 5 30 ans	Neuro- sarcoïdose	Corticothérapie Azathioprine	1g : 2 cures à 15jrs d'intervalle chaque 6 mois (2 Cures)	Réaction allergique simple ayant nécessité un TTT par antihistaminique	Stabilisation : - Aucune neurologique aggravation
Cas 6 30 ans	Myasthénie	Corticothérapie Tégéline Pyridostigmine Plasmaphérèse Cyclophosphamide	375mg/sem pendant 4semaines puis chaque 6 mois (5 Cures)	RAS	Amélioration : - Disparition quasi-complète des symptômes - Élévation du score myasthénique à 68 et du compte en apnée a 28
Cas 7 42 ans	SEP	Cyclophosphamide Azathioprine Corticothérapie	1g à J0 et J15 puis une dose d'entretien : 500mg tous les 6 mois (2 Cures)	RAS	Stabilisation : - Tétraparétique - Persistance des troubles sphinctériens et du déficit de la force musculaire

Cas 8 41 ans	Neuromyéélite optique	Corticothérapie Azathioprine	375 mg/sem pendant 4 semaine puis 1g tous les 6 mois (8 Cures)	Episode de lymphopénie à 862/mm ³ après la 3 ^{ème} cure.	Amélioration : - Stabilité à la marche et à la station debout - Elle tient le Barré et le Mingazzini - La coordination n'est plus perturbée
Cas 9 36 ans	SEP	Corticothérapie	1g à J0 et J15 puis 500mg tous les 6 mois (4 Cures)	Infection urinaire à klebsiella pneumoniae (après la 2 ^{ème} cure)	Stabilisation : - Tétraplégique très spastique - ROT vifs, Babinski bilatéral - Trépidations inépuisables
Cas 10 58 ans	Neuro- Gougerot	Corticothérapie Cyclophosphamide Azathioprine	1g à J0 et J15 puis 1g tous les 6 mois (10 Cures)	RAS	Amélioration : - Les douleurs neuropathiques moins fréquentes - Le patient peut monter et descendre les escaliers avec le déambulateur
Cas 11 30 ans	Vascularite cérébrale	Corticothérapie Cyclophosphamide Azathioprine	1g à J0 et J15 tous les 6 mois (3 Cures)	RAS	Stabilisation : - Aucune aggravation neurologique



Graph 12 : Graphique récapitulatif de l'évolution des patients sous RITUXIMAB :

IV) DISCUSSION ET COMMENTAIRES :

Dans cette étude rétrospective portant sur la tolérance et l'efficacité du RITUXIMAB dans le traitement des maladies neurologiques auto-immunes le nombre limité de cas ne permet malheureusement pas de conduire à des recommandations valables, une autre étude avec un nombre de cas plus exploitable doit faire suivre. Jusqu'à présent aucune étude nationale ou régionale (maghrébine) n'a été faite dans ce sens.

1- REPARTITION SELON LES PATHOLOGIES :

A) Sclérose en plaques :

Dans notre série : On a étudié deux cas de sclérose en plaques, le premier ayant déjà reçu le Cyclophosphamide, l'Azathioprine, et une Corticothérapie comme traitement de fond, et le second patient n'ayant pas reçu de traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur en 1^{ère} intention mis à part une Corticothérapie.

Le score EDSS initial (avant administration du RITUXIMAB) du premier patient était de 3.5 et de 6 pour le second.

Les deux patients ont fait le bilan pré thérapeutique, qui était sans anomalie pour le deuxième, quant au premier il avait une infection urinaire pour laquelle il a bénéficié d'une antibiothérapie adaptée.

Ils ont reçu leur prémédication, et le protocole de leur traitement était le suivant : 1g à J0 et J15 pour la phase d'induction, 500mg tous les 6 mois puis la dose d'entretien.

Le patient 1 a reçu 4 cures et le patient 2 a reçu 2 cures, qui se sont bien déroulées sans effet secondaire relatif au RITUXIMAB, mis à part une infection urinaire pour le P1 à Klebsiella Pneumoniae.

Sous RITUXIMAB, leur symptomatologie est restée stable, sans aucune poussée ou aggravation, ainsi leur score EDSS final demeure inchangé.

Dans une expérience suédoise on a étudié l'efficacité du RITUXIMAB dans le traitement de la Sclérose en Plaques dans trois hôpitaux universitaires[93]. On a analysé rétrospectivement les résultats de 822 patients atteints de sclérose en plaques traités par RITUXIMAB (557 avec SEP Récurrente et Rémittente, 198 avec SEP Secondairement Progressive et 67 avec SEP Progressive Primaire).

Les objectifs de l'étude étaient de faire un rapport sur les doses, le protocole, l'efficacité et les effets secondaires du RITUXIMAB.

La durée moyenne du traitement était de 21,8 mois et 313/822 patients ont été traités pendant plus de 24 mois. La dose d'induction était de 2000 mg réparti en deux prises, et seul le 1/3 des patients en a bénéficié, alors que la dose d'entretien variait entre 1000 et 2000 mg (le plus souvent, les patients recevaient soit 500 soit 1000 mg tous les 6 mois).

Les réactions à la perfusion se sont produites le plus souvent pendant les 3 premières perfusions dans 7,8% des cas, elles étaient généralement bénignes. 4 patients sont décédés mais la cause du décès n'avait aucun lien direct avec le RITUXIMAB.

En ce qui concerne l'efficacité, le taux moyen de rechute annualisé était faible (0,044 dans la SEP RR) et seulement 4,6% des patients présentaient une aggravation radiologique, comparativement à 26,2% avant le RITUXIMAB.

À la fin du suivi, le score EDSS est resté stable chez les patients atteints de SEP RR et s'aggravait légèrement chez les patients atteints de SEP progressive. Ainsi, dans cette grande cohorte, le RITUXIMAB était généralement bien toléré, avec quelques effets secondaires bénins et semblait efficace pour contrôler les rechutes.

Le fait de donner une dose d'induction de 2000 mg et une dose d'entretien de 1000 mg tous les 6 mois n'a pas montré une grande amélioration clinique et radiologique, ce qui suggère que 500 mg comme dose d'entretien pourrait être aussi efficace dans le traitement la SEP que des doses plus élevées. Et compte tenu du coût du traitement par RITUXIMAB, la possibilité d'utiliser la moitié de la dose standard représente une économie substantielle.

B) Myasthénie :

Dans notre série : On a étudié un cas de myasthénie réfractaire qui avait déjà reçu comme traitement de fond, une corticothérapie, le Cyclophosphamide, les immunoglobulines intraveineuses, la Pyridostigmine et des séances d'échanges plasmatiques.

L'indication du traitement par RITUXIMAB a été retenue suite à la résistance aux autres traitements conventionnels.

Son score myasthénique initial (avant traitement par RITUXIAMB) était à 18 et son compte en apnée était à 9.

Le protocole du traitement par RITUXIMAB était le suivant : 375mg / semaine pendant 4 semaines puis chaque 6 mois.

La patiente a bénéficié de 5 cures, qui se sont déroulées sans aucun incident et sans aucun effet indésirable relatif au traitement par RITUXIAMB.

A la fin du suivi et lors de l'évaluation on retrouve une amélioration très satisfaisante avec disparition quasi-complète des symptômes. La patiente est devenue autonome, avec élévation du score myasthénique à 68 et du compte en apnée à 28.

Une étude rétrospective monocentrique des départements de Médecine Interne et de Neurologie de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière à Paris, menée du 1er janvier 2004 au 1er août 2015 comprenait 28 patients présentant une Myasthénie Grave résistante traitée par RITUXIMAB [94].

Avant l'instauration du traitement par RITUXIMAB, la moitié des patients étaient fréquemment hospitalisés pour des crises myasthéniques en Unité de Soins Intensifs.

Chez 22 patients (75%), le RITUXIMAB a été initié après résistance à au moins 2 traitements Immunosuppresseurs alors que les six patients restants (6/28, 25%) ont reçu seulement 1 IS, une deuxième ligne IS ne pouvait pas être utilisée de façon optimale en raison des effets secondaires.

Le traitement par induction a été administré de la manière suivante : 25/28 patients ont été traités par le protocole « analogue à une maladie rhumatologique » 1000 mg à J1-J15 et 3/28 patients par le protocole « analogue à un lymphome » 375 mg/m² J1-J7- J15-J21. Aucun patient n'a présenté d'effets indésirables relatifs au traitement par RITUXIMAB

A la fin de leur suivi 14 des 28 patients (50%) ont répondu au RTX avec amélioration du score musculaire myasthénique mais aucun patient n'a obtenu une rémission complète [95].

C) Neuro-Gougerot :

Dans notre série, deux cas de Gougerot-Sjögren avec une atteinte neurologique ont été rapportés. Le premier patient avait déjà reçu une corticothérapie et le Cyclophosphamide comme traitement de fond, quant au deuxième il avait reçu une corticothérapie avec des séances d'échanges plasmatiques.

L'indication du traitement par RITUXIMAB avait été retenue devant la résistance aux autres traitements conventionnels.

Le bilan pré thérapeutique était sans anomalie pour le 1^{er} Patient alors que pour le deuxième il avait objectivé une leucocyturie avec culture négative pour laquelle il avait reçu un traitement adapté.

Le protocole du traitement par RITUXIMAB était le suivant : 1g à J0 et J15 pour la phase d'induction, puis 1g tous les 6 mois pour la phase d'entretien.

Le 1^{er} patient a reçu 5 cures tandis que le second a reçu 2 cures, qui se sont bien déroulées sans aucun effet secondaire ou incident lors des perfusions, mis à part une infection urinaire à E. Coli pour le 2^{ème} patient.

A la fin du suivi et lors de leur évaluation, les deux patients se sont améliorés sur le plan clinique et aucune rechute n'a été observée.

Dans un rapport de cas français vu au Service de neurologie de l'hôpital Font-Pré à Toulon, on retrouve un cas de neuropathie sensitive dysautonomique liée à un Syndrome de Gougerot primitif avec un mode d'installation aigu et ne répondant à aucune thérapeutique[96].

Une patiente âgée de 27 ans a été admise aux urgences pour des douleurs à type de brûlures touchant les quatre membres, survenues une semaine après un épisode de parotidite bilatérale fébrile. L'anamnèse retrouvait une sécheresse

buccale et vaginale, évoluant depuis environ deux ans.

48 heures plus tard elle installe une perte d'autonomie liée à une ataxie proprioceptive sans déficit moteur, une hypotension orthostatique sévère ainsi que des troubles sphinctériens.

Le bilan auto-immun montrait des Anticorps antinucléaires positifs, un facteur rhumatoïde fortement positif supérieur à 200 UR/ml (N < 20 UR/ml), alors que les Anticorps anti-ADN natif et Anticorps anti- cytoplasme des polynucléaires étaient négatifs.

Le liquide céphalorachidien était clair avec la présence de 7 lymphocytes/mm³, sans hyperprotéïnorrhée. A l'électromyographie, les potentiels sensitifs étaient abolis aux quatre membres, sans aucune atteinte motrice.

L'échographie parotidienne montrait des aspects de sialectasie et la biopsie des glandes salivaires un aspect de sialadénite chronique. Les examens scanner thoraco-abdomino-pelvien et l'IRM cérébro-médullaire étaient normaux.

Une biopsie du nerf sural a mis en évidence une neuropathie axonale aiguë évolutive, sans régénération et sans signes en faveur d'une vascularite.

Un traitement par immunoglobuline intraveineuse a été instauré en urgence à la dose de 0,4 g/kg/jour pendant cinq jours, associé à une corticothérapie par bolus de méthyl-prednisolone 1g/j pendant cinq jours, avec un relais par prednisone 1 mg/kg, sans efficacité.

Sept séances de plasmaphérèse ont été alors réalisées et un traitement par RITUXIMAB a été effectué (375 mg/m² par semaine, pendant quatre semaines).

Malheureusement, chez cette patiente, le RITUXIMAB n'a pas apporté d'amélioration, peut-être en raison de son administration tardive mais aussi par la survenue d'une dénutrition sévère persistante qui a pu majorer l'atteinte axonale.

En fait, l'efficacité des thérapeutiques immunomodulatrices et immunosuppressives, dans les neuropathies du Syndrome de Gougerot, est surtout constatée lorsqu'il existe des lésions de vascularite nécrosante, retrouvées préférentiellement dans certaines formes cliniques (Terrier et al., 2007) [97]. C'est le cas des multinévrites ou des atteintes des nerfs crâniens particulièrement corticosensibles et des radiculoneuropathies qui répondent favorablement aux immunoglobulines (Mori et al., 2005) [98]. L'absence de lésions de vascularite dans les neuropathies dysautonomiques, comme c'est le cas chez cette patiente, permettrait de mieux comprendre l'échec thérapeutique.

D) Neuro-Sarcoïdose :

Dans notre série on a étudié le cas d'un patient atteint de Sarcoïdose avec atteinte neurologique associée. Après confirmation du diagnostic, le patient avait reçu initialement comme traitement de fond une Corticothérapie et l'Azathioprine.

Le patient continuait toujours de faire des poussées sous traitement bien conduit. L'indication d'instaurer un traitement par RITUXIMAB a été retenue après échec des traitements sus-cités.

Le bilan prétraitement était sans anomalie et le protocole du RITUXIMAB était le suivant : 2 cures de 1g à 15jours d'intervalle chaque 6 mois.

Lors de la première perfusion, il a présenté une réaction allergique nécessitant l'administration d'un traitement antihistaminique, sans aucun autre effet indésirable.

Concernant l'évolution, à la fin du suivi sous RITUXIMAB, la symptomatologie initiale est restée stable, sans aucune amélioration ni rechute.

Un rapport de cas vu à Hôpital saint Joseph au COLORADO : Une femme âgée de 50 ans sans antécédents pathologiques notables, a présenté une faiblesse du membre supérieur droit d'installation progressive, évoluant vers un déficit complet [99].

L'IRM cérébrale a révélé des lésions hémisphériques multiples et bilatérales dont certaines se sont rehaussées après injection du produit de contraste.

Avec la suspicion d'un processus néoplasique, une résection chirurgicale d'une lésion du lobe frontal droit a été réalisée. L'étude anatomopathologique a objectivé des remaniements nécrotiques indicatifs d'une lésion ischémique en plus d'infiltrats inflammatoires péri vasculaires.

Un body-scan a aussi été réalisé pour pouvoir écarter toute atteinte maligne systémique.

La patiente a initialement bénéficié d'un traitement par Bolus de Méthylprednisolone pendant 3 jours, puis elle a reçu des doses mensuelles de cyclophosphamide IV pendant 9 mois.

Lors de l'évaluation, le déficit moteur s'était amélioré et les lésions radiologiques semblaient stables.

Le cyclophosphamide a ensuite été remplacé par du méthotrexate oral à 20 mg/semaine. Cinq mois plus tard, la maladie est redevenue active.

La patiente a présenté des nodules cutanés au niveau du front, dont la biopsie a révélé des lésions granulomateuses non caséuses correspondant à une sarcoïdose.

Suite à cette recrudescence un traitement par RITUXIMAB a été instauré à une dose de 1 000 mg IV à 2 semaines d'intervalle pour la dose d'induction, puis tous les 6 mois pour la dose d'entretien.

La patiente n'a présenté aucune réaction indésirable relative au traitement.

Lors de l'évaluation, les lésions cutanées frontales ont totalement disparues, et le déficit moteur s'était amélioré. Plusieurs IRM ont été réalisés ultérieurement, et ils n'ont montré aucune progression de la maladie.

E) Vascularite cérébrale :

Dans notre série on a étudié 3 cas de vascularites avec une atteinte neurologique associée. 2 cas de vascularite cérébrale primitive (P1 et P2) et un cas de maladie de Wegener (P3).

Deux patients (P1 et P3) ont reçu initialement une Corticothérapie, le Cyclophosphamide, et l'Azathioprine comme traitement de fond, et le dernier patient (P2) n'a reçu qu'une Corticothérapie.

L'indication du traitement par RITUXIMAB a été retenue après résistance aux traitements sus-cités.

Le bilan prétraitement était sans anomalie pour les trois patients et le RITUXIMAB fut administré selon le protocole suivant : (P1 a reçu 2 cures P2 a reçu 7 cures P3 a reçu 5 cures)

- 1g à j0 ; j15 ; J30 puis tous les 21jours pendant 6 mois pour P1 et P2
- 1g à J0 et J15 tous les 6 mois pour P3

Les cures se sont bien déroulées pour les 3 patients, sans aucun incident ou effet secondaire indésirable relatif au traitement par RITUXIMAB.

A la fin du suivi un patient (P2) à bien évolué avec une nette amélioration de son déficit moteur, marche avec déambulateur et aucune crise convulsive sous traitement.

Quant aux deux patients restants (P1 et P3), leurs symptomatologies sont restées stables sans aucune rechute ou poussée neurologique.

Dans un rapport de cas Italien, une femme de 68 ans suivie pour HTA et hypothyroïdie ayant comme antécédent un épisode de fièvre de 3 semaines spontanément résolutif, a présenté brutalement des céphalées et des paresthésies péribuccales.

L'examen physique avait objectivé un trouble de la marche et la ponction lombaire avait montré une hyperproteinorachie à 107 mg, des GR à 981/mL et des GB à 587/mL (93% de lymphocytes et 7% de monocytes) et une culture négative.

L'IRM avait montré de multiples lésions bilatérales au niveau de la substance blanche sous-corticale et au niveau des noyaux caudés.

Une biopsie d'une des lésions a été réalisée dont l'étude anatomopathologique a révélé une vascularite granulomateuse des vaisseaux leptoméningés. Le diagnostic retenu était celui d'une vascularite primitive du système nerveux central.

La patiente a été initialement mise sous 60 mg de corticothérapie et le RITUXIMAB a été administré selon le protocole suivant : 2 doses IV de 1 g chacune, administrées à 2 semaines d'intervalle. Les perfusions se sont déroulées sans aucun effet indésirable.

A la fin du suivi la symptomatologie de la patiente s'est nettement améliorée et une IRM de contrôle a été réalisée montrant une amélioration de la charge lésionnelle initiale. [100]

F) Neuromyéélite optique :

Dans notre série on a étudié un cas de Neuromyéélite optique chez une patiente de 41 ans, qui avait reçu comme traitement de première intention une Corticothérapie et l'Azathioprine.

Sous ce traitement, la patiente a fait 4 poussées graves, engageant son pronostic vital. Devant la sévérité du tableau clinique et la résistance aux traitements reçus initialement, la décision était de mettre la patiente sous RITUXIMAB.

Le bilan prétraitement était sans anomalie et le protocole du RITUXIMAB était le suivant :

- 375mg / semaine pendant 4 semaines puis 1g tous les 6 mois.

Au total la patiente a reçu 8 cures qui se sont déroulées sans aucun incident lors des perfusions. On note qu'après la 3^{ème} cure la patiente a fait un épisode de lymphopénie à 862/mm³.

Concernant son évolution sous RITUXIMAB, la symptomatologie de la patiente s'est nettement améliorée avec disparition des troubles de sensibilité et une stabilisation de la marche, sans aucune poussée ou rechute lors du traitement.

Dans une étude menée à l'Unité des maladies démyélinisantes du service de neurologie de l'Université d'Athènes on retrouve cinq patientes suivies pour NMO et NMOSD (spectrum disorder) qui ont bénéficié d'un traitement par RITUXIMAB de 2005 à 2011 [101 ;102].

Toutes les patientes avaient initialement des IgG anti aquaporine4 positifs et une IRM cérébrale normale, et 4 d'entre eux avaient des lésions longitudinales étendues sur l'IRM médullaire.

Le RITUXIMAB a été indiqué en raison de la gravité de la maladie, la durée de traitement (induction et maintien) de ces patientes était de six ans. Elles ont reçu 375 mg/m² de RITUXIMAB pendant 4 semaines puis tous les deux mois pendant les deux premières années. Par la suite et en raison des faibles niveaux de sous-groupes de cellules B, le RITUXIMAB a été administré tous les 6 à 9 mois pendant les 4 années suivantes.

Sur les cinq patientes, une seule avait reçu un traitement immunosuppresseur (cyclophosphamide) avant le traitement par RITUXIMAB.

Pendant le traitement, aucune réaction allergique n'a été notée. Cependant, toutes les patientes ont été prétraitées avec 1g de paracétamol, 4mg de diphenhydramine et 250mg de méthylprednisolone avant perfusion de RITUXIMAB. Aucun effet indésirable grave n'a été noté.

A la fin de l'étude toutes les patientes ont montré une nette amélioration clinique selon l'échelle EDSS sans aucune rechute. Par contre aucune amélioration radiologique n'a été observée sur L'IRM cérébro-médullaire de ces dernières.

G) La maladie de Behçet:

Dans notre série on a étudié le cas d'une patiente âgée de 40 ans suivie pour maladie de Behçet avec atteinte neurologique associée. La patiente a initialement bénéficié d'un traitement de fond par Corticothérapie et Cyclophosphamide. L'anti TNF α lui a été proposé mais il n'a pas été instauré finalement.

La patiente présentait initialement, une marche avec fauchage bilatéral, un Romberg positif et une manœuvre talon genou perturbée.

L'indication de démarrer un traitement par RITUXIMAB a été retenue suite à l'échec du traitement de fond démarré initialement et à la gravité des poussées qui engageaient le pronostic vital.

Un mois plus tard, la patiente aggrave sa symptomatologie et refais une poussée sévère faite d'une tétraplégie avec une dysarthrie.

Dans un rapport de cas néo-zélandais une femme de 38 ans, ayant comme antécédents des arthralgies, une éruption cutanée nodulaire au niveau des membres inférieurs, une uvéite bilatérale et une Apathose bipolaire récidivante, a été diagnostiquée d'une Maladie de Behçet avec une vascularite cutanée associée [103].

Elle a été mise sous 40 mg de prednisone et 500 mg de colchicine (per os) avec bonne évolution clinique.

Six mois plus tard, la patiente est revue pour une rechute faite d'une aggravation significative de son éruption, l'apparition d'une céphalée frontale associée à des nausées et vomissements.

L'IRM a montré des lésions cérébrales en hypoT1 au niveau du plexus choroïde de la corne temporelle du ventricule latéral droit, avec extension dans la substance blanche.

La Ponction lombaire a révélé un liquide clair avec une hyperprotéïnorachie / une légère hypoglucorachie / la présence des lymphocytes à 63% et des histiocytes / la culture était négative.

Après avoir retenu le diagnostic de Neuro-Behçet la patiente a été mise sous cyclophosphamide 1000 mg (IV), (initialement tous les quinze jours puis mensuellement) avec de la prednisone orale concomitante, sans aucune amélioration clinique ou radiologique.

Devant ce tableau un traitement par RITUXIMAB a été instauré (1000mg × 2 chaque six mois) tout en gardant la cyclophosphamide (per os) pendant six mois. La patiente avait présenté des réactions allergiques bénignes lors de certaines cures.

Sous RITUXIMAB la patiente n'a présenté aucune poussée, avec une nette amélioration de sa clinique. L'IRM de contrôle avait montré une stabilisation de sa charge lésionnelle.

Au dernier suivi (mai 2015) la patiente était devenue asymptomatique.

2- COMPARAISON DE NOS RESULTATS A CEUX DES AUTRES ETUDES ETRAPPORTS DE CAS :

Liste des Pathologies	Notre série	Autres séries et rapports de cas
Sclérose en plaques	Stabilisation (2 patients)	Dans l'étude suédoise (822 patients) : 4.6% se sont aggravés face à 26.2% avant RTX
Myasthénie	Amélioration (1patient)	Dans l'étude française (Paris) (28 patients) : 14 patients ont amélioré leur score myasthénique
Neuromyéélite optique	Amélioration (1patient)	Dans l'étude grecque (Athènes) (5patients) : Amélioration clinique de tous les patients
Neuro-Gougerot	Amélioration (2 patients)	Dans le rapport de cas français (Toulon) (1patient) : Aggravation
Neuro-sarcoïdose	Stabilisation (1 patient)	Dans le rapport de cas américain (Colorado) (1 patient) : Stabilisation sans aucune poussée
Neuro-Behçet	Aggravation (1 patient)	Dans le rapport de cas néo-zélandais (1 patient) : Amélioration sans rechute
Vascularite cérébrale	Amélioration (1 patients) Stabilisation (2 patients)	Dans le rapport de cas Italien : Amélioration (1patient)

CONCLUSION

Les maladies auto-immunes du système nerveux sont causées par une perte de régulation de l'auto-immunité. Des anticorps ou des cellules immunitaires attaquent les antigènes du soi causant ainsi des dégâts plus ou moins importants selon les structures ciblées.

Plusieurs pathologies neurologiques et systémiques de sévérité variable sont incriminées dans ce genre d'atteintes.

De nos jours, il n'existe malheureusement pas de traitement curatif, donc le traitement de base est un traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur qui permet de retarder l'évolution de la maladie et de diminuer la fréquence des poussées graves qui engagent le pronostic vital du patient.

Devant l'échec ou l'inefficacité des traitements conventionnels, il est parfois nécessaire de rediscuter le traitement de fond et de proposer de nouvelles alternatives thérapeutiques.

Le RITUXIMAB est un anticorps murin humanisé dirigé contre le récepteur CD-20. Il constitue une bonne alternative thérapeutique pour les maladies neurologiques médiées par des auto-anticorps ou pour lesquelles le lymphocyte B auto-réactif joue un rôle déterminant de cellule présentatrice d'antigène.

Son instauration nécessite la réalisation d'un bilan et d'une prémédication, et son administration se fait par des cures, en deux phases : une première phase dite d'induction et une deuxième dite d'entretien.

Avec un minimum d'effets indésirables et une efficacité non négligeable malgré quelques résistances, le RITUXIMAB est une biothérapie innovante dans le domaine des pathologies auto-immunes neurologiques et systémiques

Malgré le fait qu'il soit toujours utilisé hors AMM en Neurologie, le RITUXIMAB constitue une révolution thérapeutique, et devient un pilier incontournable dans le traitement des maladie neurologiques auto-immunes résistantes aux traitements conventionnels.

Les résultats de notre étude encouragent d'avantage l'utilisation du RITUXIMAB chez les patients atteints de maladies neurologiques auto-immunes et nous procurent une certaine assurance lors de son administration, sans pour autant affecter notre vigilance au cours de la manipulation du produit vu que notre travail garde certaines limites représentées principalement par le cours terme du suivi et la relative faiblesse de l'échantillon.

RESUMES

RESUME :

LE RITUXIMAB DANS LES AFFECTIONS NEUROLOGIQUES

(À propos de 11 cas)

L'utilisation du RITUXIMAB au cours de certaines pathologies neurologiques a fait preuve de bonne efficacité et aussi de bonne tolérance selon des essais randomisés. C'est à ce titre que des études basées sur la pratique quotidienne sont nécessaires pour confirmer ces résultats, surtout dans le contexte marocain puisqu'il est utilisé en première intention comme biothérapie.

LE RITUXIMAB : est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre la molécule de surface CD20 (présente sur la plupart des cellules B). Il permet de diminuer de façon substantielle le nombre de lymphocytes B par un effet toxique direct sur ces dernières.

L'objectif de notre travail est d'évaluer concrètement l'efficacité du RITUXIMAB dans le traitement de certaines pathologies neurologiques et systémiques, et d'évaluer ses indications, son efficacité et sa tolérance.

L'efficacité et la tolérance du RITUXIMAB a été évaluée par une étude rétrospective observationnelle, chez des patients atteints de pathologies neurologiques auto-immunes sur une période de 4ans (Mai/2013 – Juin/2016)

CONCLUSION :

Avec un minimum d'effets indésirables et une efficacité non négligeable, le RITUXIMAB est une biothérapie innovante dans le domaine des pathologies auto-immunes neurologiques et systémiques.

Notre étude illustre une efficacité et une bonne tolérance du rituximab dans une population marocaine atteinte de maladies neurologiques auto-immunes.

Malgré le fait qu'il soit toujours utilisé hors AMM en Neurologie, le RITUXIMAB constitue une alternative thérapeutique, et devient un pilier incontournable dans le traitement des maladies neurologiques auto-immunes résistantes aux traitements conventionnels.

Mots clés : Rituximab ; CD20 ; Auto-immune ; biothérapie ; lymphocyte B ; Neurologie

ABSTRACT:

RITUXIMAB IN NEUROLOGICAL DISEASES

(About 11 cases)

The use of RITUXIMAB in certain neurological conditions has shown good efficacy and also good tolerability in randomized trials. That why studies based on daily practice are necessary to confirm these results, especially in the Moroccan context because it is used as first-line biotherapy.

RITUXIMAB: is a chimeric monoclonal antibody directed against the CD20 surface molecule (present on most B cells). It can substantially decrease the number of B lymphocytes by a direct toxic effect.

The objective of our work is to evaluate the efficacy of RITUXIMAB in the treatment of certain neurological diseases, to identify the predictive factors of RITUXIMAB response and to evaluate its tolerance.

The efficacy and safety of RITUXIMAB was evaluated in an observational retrospective study about patients with autoimmune neurological diseases over a 4-year period (May / 2013 - June / 2016)

Conclusion:

RITUXIMAB is an innovative biotherapy in the field of neurological and systemic autoimmune diseases with a minimum of side effects and a considerable efficacy.

Despite the fact that it is still used off-label in Neurology, RITUXIMAB is a therapeutic revolution, and becomes an essential pillar in the treatment of autoimmune neurological diseases resistant to conventional treatments.

Key words: Rituximab ; CD20 ; Autoimmune ; Biotherapy, B cell ; Neurology

ملخص:

مكانة " ريتوكسيماب " في أمراض الجهاز العصبي

(دراسة 11 حالة)

لقد أظهرت نتائج دراسة مادة " ريتوكسيماب " في علاج بعض أمراض الجهاز العصبي فعالية جيدة في بعض الحالات. فمن الضروري القيام بدوريات مستندة على الممارسة السريرية اليومية لتأكيد هذه النتائج، خاصة في السياق المغربي لأنه يستخدم كعلاج بيولوجي حيوي للعديد من الأمراض المزمنة التي لها علاقة بالمناعة الذاتية.

" ريتوكسيماب " هو مضاد حيوي موجه ضد جزيء يقع في سطح الخلية للمفاوية " ب ". فإنه يمكن أن يقلل إلى حد كبير من عدد الخلايا الليمفاوية " ب "، التي لها دور مهم في ظهور وتطور أمراض هذه الأمراض.

الهدف من عملنا هو تقييم فعالية مادة " ريتوكسيماب " في علاج بعض أمراض الجهاز العصبي التي لها علاقة بالمناعة الذاتية، لتحديد العوامل التي يمكن أن تتنبأ بالنتيجة الإيجابية لهذا العلاج وكذلك دراسة أعراضها الجانبية.

تم تقييم فعالية بولامة " ريتوكسيماب " في دراسة ودية حول مدى يعانون من أمراض مزمنة للجهاز العصبي والتي لها علاقة بالمناعة الذاتية على مدى 4 سنوات (من مايو 2013 إلى يونيو 2016) في المستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس، بمصلحة الجهاز العصبي.

خلاصة:

" ريتوكسيماب " هو واء بيولوجي حيوي متكرر في مجال أمراض المناعة الذاتية العصبية خاصة والخير العصبية عامة فلهذا على نتائج ودية ونتائج الالتهابات الأخرى، يمكن القول أن لهذه المادة فعالية كبيرة و أعراضها الجانبية قليلة.

فيالرغم من أنه لا يزال يستخدم ون ترخيص التسويق في مصالح الجهاز العصبي، أصبح " ريتوكسيماب " يشكل ثورة وعامة أسسدية في علاج الأمراض العصبية المرتبطة بالمناعة الذاتية خاصة بعد فشل العلاجات والأدوية المعتاد بها.

الكلمات الرئيسية: ريتوكسيماب؛ المناعة الذاتية؛ أمراض الجهاز العصبي؛ الجزيء CD20

ANNEXES

Annexe 1 :

FICHE D'EXPLOITATION :

I) Identité :

- Nom et Prénom :
- IP :
- Age :
- Sexe : M / F
- Le statut marital :
- Profession :
- Origine géographique :
- Niveau socio-économique :

II) ANTECEDENTS :

Habitudes toxiques :

- Tabagisme : oui non
- Alcoolisme : oui non

Pathologie associée :

- Maladies de système : oui non
- Diabète : oui (type I ou II) non
- Cardiopathie oui non
- Asthme : oui non
- Hépatopathies : oui non
- ATCD de maladie auto-immune : oui non
- Autres :

III) CLINIQUE :

Délai de consultation : ... jour(s) ...mois ...année(s)

Symptomatologie de découverte :

IV) PARACLINIQUE :

- Bilan biologique : ...
- Imagerie : ...
- Autres : ...

V) Diagnostic et Durée d'évolution avant traitement :

- Sclérose en plaques durée : ...
- Neuromyéélite Optique durée : ...
- Myasthénie durée : ...
- Vascularites durée : ...
- Autres durée : ...

Degré de l'handicap :

Traitements de fond déjà reçus : ...

VI) Protocole / Durée d'hospitalisation / nombre de CURES :

Traitement de : 1^{ère} intention
2^{ème} intention
3^{ème} intention

Durée et nombre de Cures : ...

Protocole utilisé : ...

VII) Evolution :

Evolution à court et à moyen terme :

- Réaction allergique
- Lymphopénie

- Infections
- Leuco encéphalopathie
- Autres

Evolution à long terme :

- Décès : Oui cause :
Non

Evolution Neurologique :

- Aggravation
- Stabilisation
- Amélioration

Annexe 2 :

Examen et Bilan pré-RITUXIMAB

Cette check-list a pour objectif de chercher systématiquement les principales contre-indications au RITUXIMAB. Elle ne comprend pas le bilan d'activité ni de sévérité de la maladie justifiant ce traitement.

A l'interrogatoire : vérifier l'absence de :

- ✓ Antécédent d'insuffisance cardiaque sévère (NYHA IV) ou de maladie cardiovasculaire sévère non contrôlée.
- ✓ Antécédent d'infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (bactériennes et virales).
- ✓ Antécédent de cancer solide (ATCD de lymphome B n'est pas une CI).
- ✓ Pathologies associées pour lesquelles l'utilisation de corticoïdes représentait un risque thérapeutique.

A l'examen clinique : vérifier l'absence de :

- ✓ Infection évolutive.
- ✓ Signes d'insuffisance cardiaque décompensée ou pathologies cardiaques ischémiques.
- ✓ HTA mal-équilibrée.

Vaccinations :

- ✓ On proposera une mise à jour des vaccinations.
- ✓ On vaccinera systématiquement contre le Pneumocoque.

Examens complémentaires à conseiller :

- ✓ Typage lymphocytaire (taux de LB et LT)
- ✓ Sérologie VHI
- ✓ Radiographie thoracique.

Les précautions d'emploi du RITUXIMAB :

- ✓ IgG en dessous de la valeur de référence du laboratoire.
- ✓ Lymphopénie T et/ou B.
- ✓ Hépatite.
- ✓ VIH.
- ✓ Neutropénies < 1500/mm³.

Examens complémentaires à demander systématiquement en 1^{ère} intention :

- ✓ ECG
- ✓ Hémogramme
- ✓ BK crachats.
- ✓ Electrophorèse des protéines sériques.
- ✓ Dosage pondéral des immunoglobulines (IgG/IgA/IgM).
- ✓ Sérologies hépatites B et C (si les sérologies de moins de 5 ans sont disponibles, elles ne seront pas refaites sauf en cas de facteurs de risque ou de geste médical à risque dans l'intervalle).

Prémédication :

- ✓ HSHC (hémisuccinate d'hydrocortisone)
- ✓ 1g Perfalgan
- ✓ Atarax 1amp injectable

BIBLIOGRAPHIE

-
- [1] COFER, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie Maladies Auto-immunes ; Item 116 : Université Médicale Virtuelle Francophone ; 2010-2011
- [2] Alain LEON, Claire LEPOUSE ; inflammation et cerveau ; 2004
- [3]<https://previews.123rf.com/images/designua/designua1502/designua150200009/36569805-Des-maladies-auto-immunes-Scl-rose-en-plaques-cellules-immunitaires-attaquent-la-gaine-de-my-line-qu-Banque-d'images.jpg>
- [4] Jean-Luc Teillaud, INSERM U872, Centre de recherche des Cordeliers, Université Pierre et Marie Curie- Paris 6 UMRS 872 ; Université Paris Descartes, UMRS 872, F-75006 Paris, France 03/2009.
- [5] Sibilias J, Sordet C. Le Rituximab: une biothérapie originale dans les maladies auto-immunes. *Rev Med Interne* 2005;26:485-500.
- [6] Gonzalez-Stawinski GV, Yu PB, Love Sdparker W, Davis RD. Hapten-induced primary and memory humoral responses are inhibited by the infusion of anti-CD20 monoclonal antibody. *Clin Immunol* 2001;98:175-9.
- [7] Shaw T, Quan J, Totoritis MC. B cell therapy for rheumatoid arthritis : the rituximab (anti-CD20) experience. *Ann Rheum Dis* 2003;62: ii55-9.
- [8] http://www.nature.com/onc/journal/v22/n47/fig_tab/1206939f1.html
- [9] Edwards JC, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes.
- [10] Takemura S, Klimiuk PA, Braun A, Goronzy JJ, Weyand CM. Cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependant. *J Immunol* 2001;167:4710-8.
- [11] Saville MW, Benyunes MC, Mutani PS. No clinical evidence for CD4+ cell depletion caused by rituximab. *Blood* 2003;102(1):408.
- [12] Rivera A, Chen CC, Ron N, Dougherty JP, Ron Y. Role of B cells as antigen-presenting cells in vivo revised antigen-specific B cells are essential for cell expansion in lymph nodes and for systemic T cell responses to low antigen concentration. *Int Immunol* 2001;13:1583-93.

-
- [13] Gonzalez M, Mackay F, Browning JL, Kosco-Vilbois MH, Noelle RJ. The sequential role of lymphotoxin and B cells in the development of splenic follicles. *J Exp Med* 1998;187:997-1007.
- [14] Fillatreau S, Sweenie CH, McGeachy MJ, Gray D, Anderton SM. B cells regulate autoimmunity by provision of IL-10. *Nat Immunol* 2002;3:944-50.
- [15] Cragg MS, Morgan SM, Chan HT et al. Complement-mediated lysis by anti-CD20 mAb correlates with segregation into lipid rafts. *Blood* 2003;101:1045-52.
- [16] Treon SP, Mitsiades C, Mitsiades N et al. Tumor cell expression of CD59 is associated with resistance to CD20 Serotherapy in patients with B cell Malignancies. *J Immunother* 2001;24:263-271.
- [17] [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Rituxima_Binding_to_CD20_on_a_B_Cell_Surface_\(6830897205\).jpg?uselang=fr](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Rituxima_Binding_to_CD20_on_a_B_Cell_Surface_(6830897205).jpg?uselang=fr)
- [18] Villamor N, Montserrat E, Colomer D. Mechanism of action and resistance to monoclonal antibody therapy. *Semin Oncol* 2003;30:424-33.
- [19] Bohlen SP, Troyanskaya OG, Alter O et al. Variation in gene expression patterns in follicular lymphoma and the response to rituximab. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:1926-30.
- [20] Shan D, Ledbetter JA, Press OW. Apoptosis of malignant human B cells by ligation of CD20 with monoclonal antibodies. *Blood* 1998;91:1644-52.
- [21] Cardarelli PM, Quinn M, Buckman D et al. Binding to CD20 by anti-B1 antibody or F(ab') is sufficient for induction of apoptosis in B-cell lines. *Cancer Immunol Immunother* 2002;51:15-24.
- [22] Bellosillo B, Villamor N, Lopez-Guillermo A et al. Complement-mediated cell death induced by rituximab in B-cell lymphoproliferative disorders is mediated in vitro by a caspase-independent mechanism involving the generation of reactive oxygen species. *Blood* 2001;98: 2771-7.

-
- [23] Van Der Kolk LE, Grillo-Lopez AJ, Baars JW, Hack CE, Van Oers MH. Complement activation plays in the side-effects of rituximab treatment. *Br J Haematol* 2001;115:807-11.
- [24] Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med* 2000;6:443-6.
- [25] Davis TA, Grillo-Lopez AJ, White CA, McLaughlin P, Czuczman MS, Link BK, et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. *J Clin Oncol* 2000;18:3135-43.
- [26] Kennedy GA, Tey SK, Cobcroft R, Marlton P, Cull G, Grimmett K, et al. Incidence and nature of CD20-negative relapses following rituximab therapy in aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a retrospective review. *Br J Haematol* 2002;119:412-6.
- [27] Jilani I, O'Brien S, Manshuri T, Thomas DA, Thomazy VA, Imam M, et al. Transient down-modulation of CD20 by rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2003;102:3514-20.
- [28] Foran JM, Norton AJ, Micallef IN, Taussig DC, Amess JA, Rohatiner AZ, et al. Loss of CD 20 expression following treatment with rituximab (chimaeric monoclonal anti-CD20): a retrospective cohort analysis. *Br J Haematol* 2001;114:881-3.
- [29] Manshour T, Do KA, Wang X, Giles FJ, O'Brien SM, Saffer H, et al. Circulating CD20 is detectable in the plasma of patients with chronic lymphocytic leukemia and is of prognostic significance. *Blood* 2003; 101:2507-13.
- [30] Hofmeister JK, Cooney D, Coggeshall KM. Clustered CD20 induced apoptosis: src-family kinase, the proximal regulator of tyrosine phosphorylation, calcium influx, and caspase 3-dependent apoptosis. *Blood Cells Mol Dis* 2000;26:133-43.
-

-
- [31] Cragg MS, Morgan SM, Chan HT, Morgan BP, Filatov AV, Johnson PW, et al. Complement-mediated lysis by anti-CD20 mAb correlates with segregation into lipid rafts. *Blood* 2003;101: 1045–52.
- [32] Deans JP, Li H, Polyak MJ. CD20-mediated apoptosis: signalling through lipid rafts. *Immunology* 2002;107:176–82.
- [33] Petrie RJ, Deans JP. Colocalization of the cell receptor and CD 20 followed by activation-dependent dissociation in distinct lipid rafts. *J Immunol* 2002;15:2886–91.
- [34] Kennedy AD, Beum PV, Solga MD, DiLillo DJ, Lindorfer MA, Hess CE, et al. Rituximab infusion promotes rapid complement depletion and acute CD 20 Loss in chronic lymphocytic leukemia. *J Immunol* 2004;172:3280–8.
- [35] Silverman GJ, Weisman S. Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48: 1484–92.
- [36] Steck et al. Practical considerations on the use of Rituximab in autoimmune neurological disorders; 2008.
- [37] Gorson et al. An open-label trial of Rituximab in multifocal motor neuropathy 2007; Levine et Pestronk, IgM antibody-related polyneuropathies: B-cell depletion chemotherapy using Rituximab 1999.
- [38] Pestronk et al. Treatment of IgM antibody associated polyneuropathies using Rituximab; 2003.
- [39] Levine T, Pestronk A. IgM antibody-related polyneuropathies: B-cell depletion chemotherapy using Rituximab. *Neurology* 1999;52: 1701–4.
- [40] Pestronk A, Florence J, Miller T, Choksi R, Al-Lozi M, Levine T. Treatment of IgM antibody associated polyneuropathies using rituximab. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:485–9.

-
- [41] Renaud S, Gregor M, Fuhr P, Lorenz D, Deuschl G, Gratwohl A, et al. Rituximab in the treatment of polyneuropathy associated with anti- MAG antibodies. *Muscle Nerve* 2003;27:611–5.
- [42] Hoch et al. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies; 2001.
- [43] Illa et al. Rituximab for myasthenia gravis: Three case reports and review of the literature; 2008.
- [44] Chan et al. 2007; Takagi et al. 2005; Gajra et al. 2004; Wylam et al. 2003; Zaja et al. 2000.
- [45] Disanto et al. The evidence for a role of B cells in multiple sclerosis ;2012
- [46] Meriem Azouni Rajhi. La sclérose en plaques : physiopathologie, thérapeutiques actuelles et futures. *Sciences pharmaceutiques* ; 2015.
- [47] Cross et al. Rituximab reduces B cells and T cells in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients; 2006.
- [48] Hauser et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial; 2008.
- [49] Bradl et al. Neuromyelitis optica: pathogenicity of patient immunoglobulin in vivo; 2009.
- [50] Jacob et al., Treatment of Neuromyelitis Optica With Mycophenolate Mofetil Retrospective Analysis of 25 Patients; 2008.
- [51] Jarius et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica; 2008.
- [52] *Journal of the Neurological Sciences* / Treatment of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorders with rituximab using a maintenance treatment regimen and close CD19 B cell monitoring. M.E. Evangelopoulos, E. Andreadou, G. Koutsis, V. Koutoulidis, M. Anagnostouli, P. Katsika, D.S. Evangelopoulos, I. Evdokimidis, C. Kilidireas : 11/2016
-

-
- [53] Pranzatelli et al. B-and T-cell markers in opsoclonus–myoclonus syndrome Immunophenotyping of CSF lymphocytes 2004.
- [54] Bell et al. Response to Rituximab in a child with neuroblastoma and opsoclonus-myoclonus 2008 ; Burke et Cohn, 2008.
- [55] Pranzatelli et al. Rituximab (anti-CD20) adjunctive therapy for opsoclonus-myoclonus syndrome ;2006
- [56] Bell et al. 2008; Burke & Cohn, 2008; Corapcioglou et al. 2008; Pranzatelli et al. 2005
- [57] Fernandez RR, Rubio JLC, Cano DS, Moreno JAS, Centeno NO. Rituximab in the treatment of dermatomyositis and other inflammatory myopathies. A report of 4 cases and review of the literature. Clin Exp Rheumatol 2009;27:1009-16.
- [58] Canto-Mangana J, Gimeno-Jorda MJ, Martinez-de la Plata JE, Morales- Molina JA, Fernandez-Martin JM, Pinto-Nieto C. Rituximab therapy in a patient with dermatomyositis. Int J Clin Pharm 2012;34:251-.
- [59] Haroon M, Devlin J. Rituximab as a first-line agent for the treatment of dermatomyositis. Rheumatol Int 2012;32:1783-4.
- [60] Protheroe A, Edwards JC, Simmons A, Maclennan K, Selby P. Remission of inflammatory arthropathy in association with anti- CD20 therapy for non-Hodgkin's lymphoma. Rheumatol 1999;38: 1150-2.
- [61] Edwards JC, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. Rheumatol 2001;40:205-11.
- [62] Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein MR, Salden M, Bodman-Smith M, et al. Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2003;48: 2146-54.
- [63] Eisenberg R. SLE - Rituximab in lupus. Arthritis Res Ther 2003;5: 157 9.

-
- [64] Anolik JH, Barnard J, Carpione A, Pugh-Bernard A, Young F, Looney J, et al. Effects of rituximab on B cells in Human SLE. *Arthritis Rheum* 2003;48(suppl 262):594.
- [65] Anolik JH, Campbell D, Ritchlin C, Holyst M, Rosenfeld S, Varnis C. B lymphocyte depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: phase I/II trial of rituximab (Rituxan) in SLE. *Arthritis Rheum* 2001;44(Suppl 9):387.
- [66] Somer BG, Tsai DE, Downs L, Weinstein B, Schuster SJ. American College of Rheumatology ad hoc Committee on Immunologic Testing Improvement in Sjogren's syndrome following therapy with rituximab for marginal zone lymphoma. *Arthritis Rheum* 2003;49: 394-8.
- [67] Shih WJ, Ghesani N, Hongming Z, Alavi A, Schusper S, Mozley D. F-18 FDG positron emission tomography demonstrates resolution of non-Hodgkin's lymphoma of the parotid gland in a patient with Sjogren's syndrome: before and after anti-CD20 antibody rituximab therapy. *Clin Nucl Med* 2002;27:142-3.
- [68] Specks U, Fervenza FC, Mcdonald TJ, Hogan MC. Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal anti- body therapy. *Arthritis Rheum* 2001;44:2836-40.
- [69] Carlo Salvarani, Robert D. Brown, Jr, John Huston III, et al. *Neurology*; Treatment of primary CNS vasculitis with rituximab: Case report; 2014
- [70] Roberto Bompreszi, Sandipan Pati, Chakorn Chansakul, et al. *Neurology* 2010 ;75; 568-570
- [71] Sadreddini, S., Noshad, H., Molaeefard, M. et al. *Mod Rheumatol* (2008) 18 : 306. doi:10.1007/s10165-008-0057-9

-
- [72] Treatment of myelitis in Behçet's disease with rituximab Maria Josè Messina, Mariaemma Rodegher, Roberta Scotti, Vittorio Martinelli 2014
- [73] Patel K, Berman J, Ferber A, Caro J. Refractory autoimmune thrombocytopenic purpura treatment with Rituximab. *Am J Hematol* 2001; 67:59-60.
- [74] Roccatello D, Baldovino S, Rossi D AlpaM, Naretto C. Rituximab for severe mixed cryoglobulinemia-associated nephritis. WCN Milan 2009, abstract 772
- [75] Bussone G, Hachulla E, Sibilia J, Michel M, Godeau B, Guillevin L, Mouthon L. Treatment of systemic autoimmune and inflammatory diseases with rituximab. *Presse Med.* 2009 May;38(5):808-23
- [76] Walsh M, Jayne D. Rituximab in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis and systemic lupus erythematosus: past, present and future. *Kidney Int.* 2007 Sep;72(6):676-82
- [77] Melander C, Sallée M, Trolliet P, Candon S, Belenfant X, Daugas E, Rémy P, Zarrouk V, Pillebout E, Jacquot C, Boffa JJ, Karras A, Masse V, Lesavre P, Elie C, Brocheriou I, Knebelmann B, Noël LH, Fakhouri F. Rituximab in severe lupus nephritis: early B-cell depletion affects long-term renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Mar;4(3):579-87
- [78] Bomback AS, Derebail VK, McGregor JG, Kshirsagar AV, Falk RJ, Nachman PH. Rituximab therapy for membranous nephropathy: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Apr;4(4):734-44
- [79] Rostaing L, Guilbeau-Frugier C, Kamar N. Rituximab for humoral rejection after kidney transplantation: an update. *Transplantation.* 2009 Apr 27;87(8):1261
- [80] J.S. Smolen, E.C. Keystone, P. Emery et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 143-150.

-
- [81] D. Sansonno, V. De Re, G. Lauletta et al. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20. *Blood* 2003; 101: 3818–3826.
- [82] D. Roccatello, S. Baldovino, D. Rossi et al. Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 3054–3061
- [83] L Sailler, L Astudillo, Ph Arlet, Le rituximab une avancée thérapeutique pour le traitement des maladies auto-immunes. Service de Médecine Interne, CHU Purpan sailler.l@chu-toulouse.fr 2015
- [84] Narat S, Gandla J, Hoffbrand AV, Hughes RG, Mehta AB. Rituximab in the treatment of refractory autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica*. 2005 Sep; 90(9):1273–4.
- [85] (en) Maloney DG, « Anti-CD20 antibody therapy for B-Cell lymphomas » *N Engl J Med*. 2012 ;366 : 2008–2016
- [86] (en) Plosker GL, Figgitt DP, « Rituximab : a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia » *Drugs* 2003 ;63 :803–843
- [87] (en) Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC, « Hypersensitivity reactions to mAbs : 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment » *J Allergy Clin Immunol*. 2009 ;124 :1259–1266
- [88] (en) Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Parfrey H, Chivers ER, Ostor AJ, « Non-infectious pulmonary toxicity of rituximab : a systematic review » *Rheumatology (Oxford)*. 2012 ;51 :653–662
- [89] (en) Kollmar O, Becker S, Schilling MK, Maurer CA. « Intestinal lymphoma perforations as a consequence of highly effective anti-CD20 antibody therapy » *Transplantation*. 2002 ;73 :669–670

- [90] Carson KR, Evens AM, Richey EA et al. « Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients : a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and reports project » *Blood*. 2009 ;113 :4834-4840
- [91] (en) Wolach O, Bairey O, Lahav M, « Late-onset neutropenia after rituximab treatment : case series and comprehensive review of the literature » *Medicine (Baltimore)*. 2010 ;89 :308-318
- [92] Mabrouk D, Gürcan HM, Keskin DB, Christen WG, Ahmed AR. Association between cancer and immunosuppressive therapy – analysis of selected studies in pemphigus and pemphigoid. *Ann Pharmacother* 2010;44(11):1770–6
- [93] Salzer J, Svenningsson R, Alping P, et al. Rituximab in multiple sclerosis: a retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology* 2016;87:2074–2081.
- [94] Vadim Afanasiev, Sophie Demeret, Francis Bolgert, Bruno Eymard, Olivier Benveniste Pascal Laforêt /Resistant myasthenia gravis and rituximab/ *Neuromuscular Disorders* (2016), <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.nmd.2016.12.004>.
- [95] Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology*. 2000 Jul 12;55(1):16–23.
- [96] Acute axonal polyneuropathy and Gougerot-Sjögren syndrome / N.-Y. Mapoure , R. Ali-Ahmad , L. Aubert , C. Fernandez , N. Schleinitz , F. Macia , 04/ 2011 Elsevier Masson SAS / doi:10.1016/j.neurol.2010.10.009
- [97] Terrier B, Lacroix C, Guillevin L, Hatron PY, Dhote R, Maillot F, et al. Diagnostic and prognostic of neuromuscular biopsy in primary Sjögren's syndrome-related neuropathy. *Arthritis Rheum* 2007;57:1520–9.

- [98] Mori K, Lijima M, Koike H, Hattori N, Tanaka F, Watanabe H, et al. The wide spectrum of clinical manifestation in Sjögren's syndrome associated neuropathy. *Brain* 2005;128:2518–34.
- [99] Roberto Bompreszi, Sandipan Pati, Chakorn Chansakul, et al. *Neurology* 2010 ;75; 568-570
- [100] Carlo Salvarani, Robert D. Brown, Jr, John Huston III, et al. Treatment of primary CNS vasculitis with rituximab: Case report 2014
- [101] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 85 (2015) 177- 189
- [102] Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Luchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 66 (2006) 1485-1489
- [103] Jade J et al. Neuro-Behçet's disease presenting with tumour-like lesions and responding to rituximab. *J Clin Neurosci* (2016),