



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

Année 2023

Thèse N° 302

**Prise en charge de la sclérose  
en plaques agressive,  
expérience du CHU de Marrakech**

**THÈSE**

**PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21 /06 /2023**

**PAR**

**Mr. Generoso Correia Pedro**

Né Le 19 Décembre 1995 à Luanda-Angola

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE**

**MOTS-CLÉS**

Sclérose en plaques agressive - épidémiologie - Diagnostic - Traitement -  
Evolution

**JURY**

**Mme. N. LOUHAB**

Professeur de Neurologie

**PRESIDENT**

**Mr. J. OUMERZOUK**

Professeur de Neurologie

**RAPPORTEUR**

**Mr. M. CHRAA**

Professeur de Physiologie

**JUGES**

# *Serment d'hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

***Déclaration Genève, 1948***



*LISTE DES  
PROFESSEURS*



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE MARRAKECH**

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

**ADMINISTRATION**

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI  
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE  
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI  
Vice doyen chargé de la Pharmacie : Pr. Said ZOUHAIR  
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**LISTE NOMINATIVE DU PERSONNEL ENSEIGNANTS CHERCHEURS PERMANANT**

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialité
01	BOUSKRAOUI Mohammed (Doyen)	P.E.S	Pédiatrie
02	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
03	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
04	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
05	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
06	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
07	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
08	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
09	KISSANI Najib	P.E.S	Neurologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophtalmologie
12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie

13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie
16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	ZOUHAIR Said	P.E.S	Microbiologie
18	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
19	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
20	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
21	BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
22	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
23	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
24	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
25	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	P.E.S	Anesthésie-réanimation
26	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
27	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
28	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
29	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
30	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
31	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
32	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
33	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
34	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
35	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
36	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
37	AIT AMEUR Mustapha	P.E.S	Hématologie biologique
38	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
39	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
40	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
41	CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
42	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
43	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
44	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses

45	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
46	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
47	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie
48	FOURAJI Karima	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
49	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
50	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
51	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
52	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
53	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
54	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
55	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
56	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
57	OUALI IDRISSE Mariem	P.E.S	Radiologie
58	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
59	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
60	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
61	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
62	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophthalmologie
63	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métabolique
64	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anesthésie-réanimation
65	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie
66	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
67	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
68	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
69	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie
70	MADHAR Si Mohamed	P.E.S	Traumato-orthopédie
71	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato-orthopédie
72	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
73	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
74	LAKMICHY Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
75	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
76	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie

77	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
78	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
79	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
80	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
81	GHOUNDALE Omar	P.E.S	Urologie
82	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
83	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
84	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
85	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
86	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
87	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophtalmologie
88	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
89	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
90	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
91	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
92	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
93	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
94	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
95	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
96	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
97	EL IDRISSI SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
98	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
99	BOURRAHOUCAT Aicha	P.E.S	Pédiatrie
100	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
101	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
102	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
103	TAZI Mohamed Illias	P.E.S	Hématologie clinique
104	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
105	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
106	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
107	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
108	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie

109	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
110	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie obstétrique
111	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie obstétrique
112	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
113	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
114	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
115	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
116	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
117	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
118	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
119	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
120	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
121	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
122	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
123	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
124	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
125	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
126	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
127	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
128	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
129	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
130	LAKOUICHMI Mohammed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
131	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
132	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
133	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embyologie cytogénétique
134	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
135	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
136	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
137	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
138	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
139	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique



140	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie–embyologie cytogénétique
141	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie–virologie
142	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie–réanimation
143	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
144	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
145	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
146	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
147	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
148	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
149	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
150	NADER Youssef	Pr Ag	Traumatologie–orthopédie
151	SEDDIKI Rachid	Pr Ag	Anesthésie–réanimation
152	ARABI Hafid	Pr Ag	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
153	BELHADJ Ayoub	Pr Ag	Anesthésie–réanimation
154	BOUZERDA Abdelmajid	Pr Ag	Cardiologie
155	ARSALANE Adil	Pr Ag	Chirurgie thoracique
156	ABDELFETTAH Youness	Pr Ag	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
157	REBAHI Houssam	Pr Ag	Anesthésie–réanimation
158	BENNAOUI Fatiha	Pr Ag	Pédiatrie
159	ZOUIZRA Zahira	Pr Ag	Chirurgie Cardio–vasculaire
160	SEBBANI Majda	Pr Ag	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
161	ABDOU Abdessamad	Pr Ag	Chirurgie Cardio–vasculaire
162	HAMMOUNE Nabil	Pr Ag	Radiologie
163	ESSADI Ismail	Pr Ag	Oncologie médicale
164	MESSAOUDI Redouane	Pr Ag	Ophtalmologie
165	ALJALIL Abdelfattah	Pr Ag	Oto–rhino–laryngologie
166	LAFFINTI Mahmoud Amine	Pr Ag	Psychiatrie
167	RHARRASSI Issam	Pr Ag	Anatomie–patologique
168	ASSERRAJI Mohammed	Pr Ag	Néphrologie
169	JANAH Hicham	Pr Ag	Pneumo–phtisiologie

170	NASSIM SABAH Taoufik	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
171	ELBAZ Meriem	Pr Ag	Pédiatrie
172	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie
173	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
174	GEBRATI Lhoucine	Pr Hab	Chimie
175	FDIL Naima	Pr Hab	Chimie de coordination bio-organique
176	LOQMAN Souad	Pr Ass	Microbiologie et toxicologie environnementale
177	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
178	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
179	MILOUDI Mouhcine	Pr Ag	Microbiologie-virologie
180	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
181	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
182	MAOUJOURD Omar	Pr Ag	Néphrologie
183	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
184	BAKZAZA Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
185	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
186	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
187	OUMERZOUK Jawad	Pr Ag	Neurologie
188	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
189	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
190	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
191	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
192	DAMI Abdallah	Pr Ass	Médecine Légale
193	AZIZ Zakaria	Pr Ass	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
194	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
195	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
196	EL FAKIRI Karima	Pr Ass	Pédiatrie
197	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
198	LAHMINE Widad	Pr Ag	Pédiatrie
199	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
200	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale

201	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
202	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
203	SAYAGH Sanae	Pr Ass	Hématologie
204	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
205	DOUIREK Fouzia	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
206	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ass	Parasitologie mycologie
207	BELARBI Marouane	Pr Ass	Néphrologie
208	AMINE Abdellah	Pr Ass	Cardiologie
209	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ass	Cardiologie
210	WARDA Karima	Pr Ass	Microbiologie
211	EL AMIRI My Ahmed	Pr Ass	Chimie de Coordination bio-organique
212	CHAHBI Zakaria	Pr Ass	Maladies infectieuses
213	MEFTAH Azzelarab	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
214	ROUKHSI Redouane	Pr Ass	Radiologie
215	EL GAMRANI Younes	Pr Ass	Gastro-entérologie
216	ARROB Adil	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
217	SALLAHI Hicham	Pr Ass	Traumatologie-orthopédie
218	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ass	Anatomie
219	DARFAOUI Mouna	Pr Ass	Radiothérapie
220	EL-QADIRY Rabiyy	Pr Ass	Pédiatrie
221	ELJAMILI Mohammed	Pr Ass	Cardiologie
222	HAMRI Asma	Pr Ass	Chirurgie Générale
223	ELATIQUI Oumkeltoum	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
224	BENZALIM Meriam	Pr Ass	Radiologie
225	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ass	Biochimie
226	LAMRANI HANCI Asmae	Pr Ass	Microbiologie-virologie
227	HAJHOUI Farouk	Pr Ass	Neurochirurgie
228	EL KHASSOUI Amine	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
229	SBAAI Mohammed	Pr Ass	Parasitologie-mycologie
230	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Pr Ass	Chirurgie générale
231	BENCHAFAI Ilias	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
232	SLIOUI Badr	Pr Ass	Radiologie

233	EL JADI Hamza	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
234	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ass	Anatomie pathologique
235	YAHYAOUI Hicham	Pr Ass	Hématologie
236	ABALLA Najoua	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
237	MOUGUI Ahmed	Pr Ass	Rhumatologie
238	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
239	AABBASSI Bouchra	Pr Ass	Pédopsychiatrie
240	SBAI Asma	Pr Ass	Informatique
241	HAZIME Raja	Pr Ass	Immunologie
242	CHEGGOUR Mouna	Pr Ass	Biochimie
243	RHEZALI Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
244	ZOUITA Btissam	Pr Ass	Radiologie
245	MOULINE Souhail	Pr Ass	Microbiologie-virologie
246	AZIZI Mounia	Pr Ass	Néphrologie
247	BENYASS Youssef	Pr Ass	Traumato-orthopédie
248	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ass	Dermatologie
249	YANISSE Siham	Pr Ass	Pharmacie galénique
250	DOULHOUSNE Hassan	Pr Ass	Radiologie
251	KHALLIKANE Said	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
252	BENAMEUR Yassir	Pr Ass	Médecine nucléaire
253	ZIRAOUI Oualid	Pr Ass	Chimie thérapeutique
254	IDALENE Malika	Pr Ass	Maladies infectieuses
255	LACHHAB Zineb	Pr Ass	Pharmacognosie
256	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ass	Dermatologie
257	AHBALA Tariq	Pr Ass	Chirurgie générale
258	LALAOUI Abdessamad	Pr Ass	Pédiatrie
259	ESSAFTI Meryem	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
260	RACHIDI Hind	Pr Ass	Anatomie pathologique
261	FIKRI Oussama	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
262	EL HAMDAR OUI Omar	Pr Ass	Toxicologie
263	EL HAJJAMI Ayoub	Pr Ass	Radiologie
264	BOUMEDIANE El Mehdi	Pr Ass	Traumato-orthopédie

265	RAFI Sana	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
266	JEHRANE Ilham	Pr Ass	Pharmacologie
267	LAKHDAR Youssef	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
268	LGHABI Majida	Pr Ass	Médecine du Travail
269	AIT LHAJ El Houssaine	Pr Ass	Ophtalmologie
270	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Pr Ass	Chirurgie générale
271	EL MOUHAFID Faisal	Pr Ass	Chirurgie générale

**LISTE ARRETEE LE 12/05/2023**



*DEDICACES*



## *TOUT D'ABORD à DIEU(ALLAH)*

*Le tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la force et la patience d'accomplir ce travail. Qui m'a toujours inspirée et guidée dans le bon chemin, Je lui dois ce que je suis devenue. Louanges et remerciements pour sa clémence et sa miséricorde...*

### *A la mémoire de mon cher père Helder João Pedro*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect et mon amour éternel envers toi mon très cher père. Tu es parti si tôt ! tu n'as pas pu assister à mes réussites, mes échecs, tu ne m'as pas vue tout au long de mon parcours universitaire, bien que j'aimerais que tu sois là papa<Mano comme nous t'appelions>! Mais je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Je te suis très reconnaissante, et je ne te remercierai jamais assez pour ton amabilité, ta générosité et ton aide précieuse ainsi que ta rigourosité. Ce travail n'est que l'aboutissement de tes efforts ainsi que l'expression de ma plus affectueuse gratitude. « Que Dieu, le Tout Puissant lui accorde son infinie miséricorde et l'accueille dans son éternel paradis »*

### *Ma très chère maman, Luzia Domingos Correia Neto < Mana>*

*Nem todo ouro do mundo seria suficiente para expressar meus sentimentos por uma pessoa muito querida como você. Nenhuma dedicação, querida mãe, poderia expressar a profundidade dos sentimentos que tenho por você. Seus inúmeros sacrifícios e sua dedicação me encorajaram. Você assistiu meus passos e meditou sobre mim com ternura, suas orações e suas bênçãos foram de grande ajuda para a realização de meus estudos. Você me ajudou e apoiou muitas vezes, mesmo quando eu estava errado, com atenção renovada a cada vez. Você soube muito bem como tornar "o impossível possível! Você sempre soube dar e dar sem contar. E hoje não estarei aqui sem você querida mamãe. Sim ! é graças a você que me tornei médico, e é a você que os parabéns devem ser endereçados! Por todas as dores que você suportou me acompanhando nesta longa e laboriosa jornada, você sempre nos incentivou a estudar e orar sabendo que você era analfabeta, só posso expressar minha gratidão absoluta. Essas poucas palavras não vão provar para você, mãe, o quanto eu te amo. Jamais encontrarei palavras para expressar a você meu profundo apego e minha gratidão pelo amor, pelo carinho e principalmente pela sua presença nos momentos mais difíceis e sombrios. Se cheguei até aqui é só graças a você minha amada mamãe. Uma vida inteira não seria suficiente para devolver esse amor e devoção a você. Você é meu exemplo de vida. Você é minha razão de viver. Este trabalho parece muito ridículo para traduzir uma gratidão infinita a uma mãe tão maravilhosa de quem tenho orgulho de ser filho. Que Deus, o Todo-Poderoso, a guarde e lhe conceda saúde, vida longa e felicidade. Amém! Obrigadô mãe por*

*sempre acreditar em mim mesmo quando minhas ações mostraram o contrário,  
eu te amo mãe.*

*A mon cher oncle Fernando João Pedro*

*Agradeço a Deus que o mantém rei sobre nossa grande família e ao lado de nossa cama. Você sempre nos regou com ternura, amor e conselhos.*

*Uma vida não seria suficiente para te agradecer, e as mais belas palavras da literatura não conseguiriam expressar todo amor, respeito e admiração que tenho por você. Você é minha referência, minha força e meu exemplo de sucesso vindo do nada. Você inculcou em mim um senso de responsabilidade, otimismo e autoconfiança diante das dificuldades da vida. Seus conselhos sempre guiaram meus passos em direção ao sucesso, embora às vezes eu discordasse. Sua infinita paciência, sua compreensão e seu encorajamento são para mim o apoio indispensável que você sempre soube me dar. Devo a você o que sou hoje e o que serei amanhã, farei sempre o possível para continuar sendo seu orgulho e nunca decepcioná-lo. Sou grato por sua generosidade e bondade, só Deus sabe o que você tem feito por esta família, obrigado. Que Deus Todo-Poderoso o preserve, lhe conceda saúde, felicidade, paz de espírito e o proteja de todo mal. Lembro-me de uma frase que você sempre nos dizia < viemos de uma família pobre e a chave do nosso sucesso é a escola > É com seu apoio e sua bênção que pude seguir em frente em minha longa jornada, mil obrigado...*

*A mon très cher frère Gilson Pedro*

*Ces quelques lignes, ne sauraient traduire le profond amour que je te porte. Ta bonté, ton précieux soutien, ton encouragement tout au long de mes années d'étude, ton amour et ton affection, ont été pour moi l'exemple de persévérance. Je trouve en toi le conseil du frère et le soutien de l'ami que j'ai toujours cherché. Que ce travail soit l'expression de mon estime pour toi et que Dieu te protège, t'accorde santé, succès et plein de bonheur dans ta vie.*

*A mes freres Kevin João, Eliseu Pedro, Neemias Correia Pedro, Nataniel Pedro, Ismael Pedro, et mes soeurs Ruth Correia Pedro, Sara Correia Pedro, Palmira Correia Pedro, Jerusa Pedro, Inocência Pedro, Rosi Pedro, Silene Pedro, Edna Pedro. Obrigado pelo vosso apoio e encorajamento. Espero que encontrem na dedicação desta monografia, o testemunho do amor, do respeito e do reconhecimento que tenho por vocês.*

*A La mémoire de ma grand-mère paternelle Isabel Antonio Miguel*

*Que sempre esteve em minha mente e em meu coração. Eu teria gostado tanto que você estivesse aqui e que pudesse se orgulhar de mim. Dedico este trabalho a você hoje. Que Deus, o misericordioso, vos dê as boas-vindas ao seu paraíso eterno.*



### *A l'âme de ma grand-mère maternelle Isabel De Oliveira*

*Você partiu tão cedo! Que Deus a aceite em seu paraíso! Sei que você não conseguirá ler estas palavras que não expressam suficientemente o amor, o respeito e a gratidão que tenho por você. Só Deus sabe o quanto sou grato e orgulhoso de ser seu neto. E imploro à Deus que coloque você em seu paraíso.*

### *À toute ma famille*

*Nenhuma linguagem pode expressar meu respeito e gratidão por seu apoio e encorajamento. Dedico este trabalho a vocês em reconhecimento ao amor que vocês me oferecem diariamente e a vossa bondade excepcional. Que o Deus Todo-Poderoso vos proteja e vos abençoe com saúde e felicidade.*

### *A ma très chère Gisowesa Santa Pereira Bravo*

*Nenhuma palavra poderia expressar minha eterna gratidão, amor e respeito.*

*Desde que te conheci, você nunca deixou de me apoiar e apoiar mesmo quando tudo parecia impossível. Você sempre quis o melhor de mim, sempre viu potencial em mim quando ninguém acreditava. Seu amor só me deu confiança e estabilidade. Você compartilhou comigo os melhores momentos da minha vida, assim como as provações mais difíceis. Você sempre esteve ao meu lado. Agradeço a Deus que cruzou nossos caminhos. Você é um modelo de honestidade, lealdade e Amor. Espero te encher de carinho e te fazer sempre feliz.*

*O mérito desta tese é seu, sem o seu apoio e o seu amor ela jamais teria visto a luz do dia. Dedico à você este trabalho que também é seu, e imploro à Deus Todo-Poderoso que nos conceda uma longa vida de felicidade, prosperidade e sucesso, desejando-lhe o futuro brilhante que você merece.*

### *A mon très cher ami et collègue Dr. Ndashimye Joseph Cottolengo*

*Je ne te remercierai jamais assez d'avoir été là pour moi tout à long de mon parcours, dans le meilleur comme dans le pire. Merci pour tes conseils, tes suggestions et tes recommandations. Je me rappelle comme si c'était hier d'une phrase qu'on se disait toujours 'pourquoi les professeurs nous donnent des examens trop difficiles' et après on répondait 'les professeurs ne sont pas là pour nous porter de préjudices' Merci de toujours me raisonner quand il le fallait, Dieu sait que j'en ai souvent besoin, Merci de faire partie de mon quotidien et de lui avoir apporté humour, gaieté et joie de vivre.*

*A mes chères amis et collègues Dr. Raphael, Dr. Ebenezer, Dr. Fábio Embalo, Dr. Dieudonné, Dr. Dorcasse, Dr. Baudouin, Dr. Arsène, Dr. Patrick, Dr. Aymeric, Dr. Germaine, Dr. Fouad Oussouque, Merci de m'avoir*

*accompagné tout au long de ce parcours. Je vous souhaite à tous une longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect. Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés.*

*À mes chères amis et compatriotes, Pedro Cavingí Celestino, Félix Ernesto Dos Santos, Ezaquiel Samuel, Augusto Camala, Daniel Carlos Bernardo, Joao Paulino, Vasconcelos Oliveira, Josepha Laurinda, Bernardeth Lituanga Pepeca, Adao Boa Ventura, Joao Nsinguí Mabuasa. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon respect et admiration.*

### ***A MON MAITRE ET PROFESSEUR M. BENJELLOUH***

*Je suis particulièrement sensible à l'honneur que vous m'avez fait en envoyant chez Pr. OUMERZOUK JAWED. La richesse de vos enseignements a éveillé en nous une grande admiration. Votre gentillesse et votre simplicité avec lesquelles vous m'avez accueilli m'ont particulièrement marqué et ceci depuis que vous étiez le responsable de notre groupe au cours de notre passage dans votre service. Je vous suis profondément reconnaissante de m'avoir introduit dans un stade préclinique de ce parcours médical aux attentes et aux exigences que doit remplir un médecin. Veuillez trouver ici le témoignage de ma grande estime. J'espère que ce travail sera à la hauteur de vos attentes.*

*A tous mes professeurs de l'école primaire, du collège, du lycée et de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech. A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté, j'espère que vous trouverez dans ce travail la reconnaissance et le respect que j'ai envers vous.*

*A tous les enseignants et le staff administratif de la FMPM  
Permettez-moi de vous exprimer ma plus haute considération*



***REMERCIEMENTS***



***A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE PROFESSEUR LOUAH'B  
NASIRI***

*Votre présence au sein de notre jury représente pour nous un grand honneur. Par votre modestie et simplicité, vous nous avez fait preuve de la parfaite alliance entre compétence professionnelle et éthique du travail. Vous nous avez transmis, au cours de notre passage au sein de la faculté, l'amour de la spécialité neurologique. Avec vous j'ai appris que la simplicité est le secret de la réussite. Veuillez, Professeur, croire à ma grande estime et reconnaissance.*

***A MON MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE PROFESSEUR  
OUMERZOUK JAWED***

*Je suis très honorée à vous remercier de m'avoir confié ce travail. Je vous suis reconnaissante de m'avoir fait bénéficier tout au long de cette thèse d'une grande rigueur intellectuelle, un dynamisme et une efficacité certaine que je n'oublierai jamais. Votre considérable disponibilité et votre patience ont été l'essence de l'aboutissement de ce travail. A vos côtés, j'ai appris à considérer de nouvelles perspectives ambitieuses de vie professionnelle. La simplicité et la grande compétence dont vous m'avez fait témoignage m'ont rendu fière d'être encadrée par vous Professeur. J'espère, cher Maître, que ce travail soit à la hauteur de vos attentes.*

***A MON MAITRE ET JUGE DE THESE PROFESSEUR M. CHRAA***

*Nous vous en sommes infiniment reconnaissant d'avoir accepté de siéger parmi notre jury. Permettez-moi, Professeur, de vous exprimer mon plus haut respect pour vos qualités professionnelles et votre éthique. Veuillez trouver dans ce modeste travail, l'expression de ma grande estime et j'espère, cher Maître, que cela rejoindra vos attentes.*



*FIGURES  
ET  
TABLEAUX*



## Liste des Figures

- Figure 1** : Répartition annuelle des cas de SEP.
- Figure 2** : Répartition des patients au moment du diagnostic par tranches âge.
- Figure 3** : Répartition selon le sexe.
- Figure 4** : Répartition des patients en fonction des symptômes neurologiques révélateurs.
- Figure 5** : Répartition des patients en fonction du regroupement syndromique.
- Figure 6** : Répartition des patients en fonction des formes cliniques.
- Figure 7** : IRM cérébrale, coupes axiales, séquence FLAIR, montrant de multiples hypersignaux de la substance blanche periventriculaire et sous corticale, à grand axe perpendiculaire à l'axe des ventricules latéraux, bilatéraux et asymétriques, parfois confluent et en plages.
- Figure 8** : IRM cérébrale, séquence T1 avec injection de gadolinium, Coupe axiale, montrant de multiples lésions, prenant le produit de contraste de façon nodulaire et annulaire.
- Figure 9** : IRM cérébrale, coupes axiales, séquence T1, montrant de multiples hypointenses lésions (trous noirs) au niveau sus-tentorial.
- Figure 10** : IRM cérébrale, coupes axiales, séquences T2 montrant de multiples hypersignaux, bilatéraux et asymétriques, nodulaires au niveau du centre semi-ovale et de la substance blanche périventriculaire.
- Figure 11** : IRM cérébrale, coupe axiale, séquence T2, montrant des hypersignaux punctiformes au niveau des pédoncules cérébelleux moyens.
- Figure 12** : IRM cérébrale, coupe axiale, séquence FLAIR montrant des multiples hypersignaux ovalaires et en plage, bilatéraux et asymétriques de la substance blanche périventriculaire (SEP pseudotumorale).
- Figure 13** : IRM cérébrale, coupes sagittales, séquence FLAIR, montrant des multiples hypersignaux, au niveau du corps calleux avec atrophie corticale.
- Figure 14** : IRM médullaire cervicale, séquence T1 avec injection de gadolinium, coupe sagittale, montrant une lésion prenant le produit de contraste au niveau du cordon postérieur en regard de C6.
- Figure 15** : IRM médullaire cervicale prenant le tronc cérébral, Coupe sagittale, séquence T2, montrant de multiples hypersignaux au niveau cervical, bulbaire et protubérantiel.
- Figure 16** : Motifs de changement du traitement de première intention.
- Figure 17** : IRM cérébrale, coupes axiales, séquence FLAIR montrant une diminution de la charge lésionnelle après 6 mois, chez une patiente âgée de 19 ans, mise sous Rituximab.
- Figure 18** : IRM cérébrale, Coupes axiales, séquence T1, montrant une diminution de la charge lésionnelle chez la même patiente, après 6 mois de traitement par Rituximab.
- Figure 19** : Montrant l'interaction complexe et dynamique entre système immunitaire : lymphocytes auxiliaires (CD4+ T) plus concentrés dans les poches périvasculaires, cytotoxiques (CD8+ T) largement répartis dans le

parenchyme cérébral, lymphocytes b, anticorps et cellules du système immunitaire inné ; neurones glial/ oligodendrocytes et leurs précurseurs, microglies et astrocytes.

- Figure 20** : Facteurs de risque de la SEP agressive.
- Figure 21** : Nombre de personnes atteintes de la SEP – prévalence pour 100 000 personnes
- Figure 22** : Evaluation du handicap selon l'échelle EDSS.
- Figure 23** : Rôle des cellules B dans la pathogenèse de la sclérose en plaques.
- Figure 24** : Algorithme de traitement proposé pour la SEP agressive.
- Figure 25** : Présentation radiologique des critères de Mac Donald (Polman. 2011) révisés en 2017.



# Liste des Tableaux

- Tableau I** : Les signes neurologiques révélateurs
- Tableau II** : Les regroupements syndromiques
- Tableau III** : Les formes cliniques au moment du diagnostic
- Tableau IV** : Répartition des patients en fonction des résultats de l'IRM
- Tableau V** : Traitement de première intention
- Tableau VI** : Répartition des patients avec leurs changements de traitements
- Tableau VII** : Tentatives historiques et contemporaines de définition de la sclérose en plaques agressive/très active
- Tableau VIII** : Facteurs de risque de la sclérose en plaques agressive
- Tableau IX** : Comparaison de l'âge de début de notre série avec la littérature
- Tableau X** : Tableau comparatif des âges moyens du diagnostic selon différentes séries
- Tableau XI** : Comparaison du sex-ratio avec les études faites
- Tableau XII** : Fréquence des symptômes neurologiques inauguraux dans notre étude comparée aux données de la littérature.
- Tableau XIII** : Fréquence des formes cliniques
- Tableau XIV** : Récapitulatif du Natalizumab.
- Tableau XV** : Effets indésirables importants du Natalizumab
- Tableau XVI** : Récapitulatif du Fingolimod.
- Tableau XVII** : Effets indésirables importants du fingolimod
- Tableau XVIII** : Effets indésirables importants de l'alemtuzumab
- Tableau XIX** : Récapitulatif de la mitoxantrone.
- Tableau XX** : Récapitulatif de la Cladribine (Mavenclad®)
- Tableau XXI** : Effets indésirables importants de la cladribine
- Tableau XXII** : Récapitulatif des Anticorps Anti-CD20 (Ocrevus),
- Tableau XXIII** : Effets indésirables importants de l'ocrelizumab
- Tableau XXIV** : Critères de McDonald et al. (2001) pour le diagnostic de la SEP
- Tableau XXV** : Les critères Mac Donald 2005 et révisés de 2010
- Tableau XXVI** : Les critères de Mac Donald (Polman. 2011) révisés en 2017.
- Tableau XXVII** : Echelle de cotation du handicap : Expanded Disability Status Scale (EDSS).
- Tableau XXVIII** : Détails de la cotation des paramètres fonctionnels de l'échelle EDSS



*ABRÉVIATIONS*



## Liste des abréviations

<b>AAN</b>	: American Academy of Neurology
<b>AFSSAPS</b>	: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
<b>AMM</b>	: Autorisation de mise sur le marché
<b>L'ARR</b>	: Taux de rechute annualisé
<b>BOC</b>	: Bandes oligoclonales
<b>CHU</b>	: Centre hospitalier universitaire
<b>CMV</b>	: Cytomégalovirus
<b>CLA</b>	: Cladribine
<b>DAC</b>	: Daclizumab
<b>DMF</b>	: Fumarate de diméthyle
<b>DMT</b>	: Disease modifying therapy
<b>EBV</b>	: Epstein-Barr Virus
<b>EDSS</b>	: Expanded Disability Status Scale
<b>FLAIR</b>	: Fluid attenuated inversion recovery
<b>GM-CSF</b>	: Facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages
<b>GRAID</b>	: German Registry for autoimmune disease
<b>HAS</b>	: Haute Autorité de Santé
<b>HIV</b>	: Virus de l'immunodéficience humaine
<b>IFN</b>	: Interférons
<b>IgG</b>	: Immunoglobuline G
<b>IL</b>	: Interleukine
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>LCR</b>	: Liquide céphalo-rachidien
<b>LEMP</b>	: leuco-encéphalopathie multifocale progressive
<b>LT</b>	: Lymphocytes T
<b>LB</b>	: Lymphocytes B
<b>M0</b>	: Mois 0
<b>M6</b>	: Mois 6
<b>MMESP</b>	: Traitements modificateurs de l'évolution de la sclérose en plaques
<b>NORB</b>	: Névrite optique rétrobulbaire
<b>OCR</b>	: Ocrelizumab
<b>ORL</b>	: Otorhinolaryngologie
<b>PARP</b>	: Poly ADP ribose polymérase
<b>PEA</b>	: Potentiels évoqués auditifs
<b>PES</b>	: Potentiels évoqués somesthésiques
<b>PEV</b>	: Potentiels évoqués visuels
<b>PL</b>	: Ponction lombaire
<b>PP</b>	: Progressive primaire
<b>RR</b>	: Récurrente rémittente
<b>SCI</b>	: Syndrome Clinique Isolé
<b>SEP</b>	: Sclérose en plaques

<b>SEP-RRA</b>	: SEP récurrente-rémittente agressive
<b>SPMS</b>	: SEP progressive secondaire
<b>SNC</b>	: Système nerveux central
<b>SP</b>	: Secondairement progressive
<b>TNF</b>	: Facteur de nécrose tumorale
<b>TMO</b>	: Transplantation de la moelle osseuse
<b>TPHA</b>	: Treponema Pallidum Hemagglutininations Assay
<b>VDRL</b>	: Venereal Disease Research Laboratory



***PLAN***



<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>4</b>
I. Type de l'étude : .....	<b>5</b>
II. Population cible : .....	<b>5</b>
1. Critères d'inclusion : .....	<b>5</b>
2. Critères d'exclusion : .....	<b>5</b>
3. Variables étudiées : .....	<b>6</b>
III. Recueil de données : .....	<b>6</b>
IV. Analyse statistique : .....	<b>6</b>
V. Ethique : .....	<b>6</b>
<b>RESULTATS ET ANALYSES</b> .....	<b>7</b>
I. Profil épidémiologique : .....	<b>8</b>
1. Fréquence:.....	<b>8</b>
2. Age : .....	<b>8</b>
3. Sexe : .....	<b>9</b>
II. Les antécédents .....	<b>10</b>
III. Profil clinique : .....	<b>10</b>
1. Le premier épisode neurologique : .....	<b>10</b>
2. Symptômes neurologiques révélateurs : .....	<b>10</b>
3. Regroupement syndromique : .....	<b>12</b>
4. Formes cliniques au moment du diagnostic:.....	<b>13</b>
5. Nombre de poussées avant le début du traitement : .....	<b>14</b>
6. EDSS au moment du diagnostic : .....	<b>14</b>
7. La durée de la maladie .....	<b>14</b>
IV. Profil paraclinique : .....	<b>15</b>
1. Imagerie par résonance magnétique (IRM) : .....	<b>15</b>
2. Ponction lombaire et étude du LCR : .....	<b>21</b>
3. Potentiels évoqués visuels (PEV):.....	<b>21</b>
V. Profil thérapeutique : .....	<b>22</b>
1. Traitement : .....	<b>22</b>
2. Les causes de changement du traitement de première intention:.....	<b>22</b>
VI. Profil évolutif .....	<b>23</b>
1. Evolution clinique : .....	<b>24</b>
2. Evolution radiologique : .....	<b>25</b>
3. Tolérance / Effets indésirables : .....	<b>26</b>
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>27</b>
I. La sclérose en plaques agressive.....	<b>28</b>
1. Les définitions de la sclérose en plaques agressive .....	<b>28</b>
2. Aspects neuropathologiques de la SEP agressive.....	<b>32</b>
3. Les facteurs de risque de sclérose en plaques agressive .....	<b>34</b>
II. Profil épidémiologique : .....	<b>37</b>

1. Fréquence :	37
2. Répartition selon l'âge :	38
3. Répartition selon le sexe :	41
4. Les antécédents :	42
III. Profil clinique :	44
1. Symptômes neurologiques révélateurs :	44
2. Nombres de poussées :	46
3. Regroupement syndromique :	47
4. Les formes cliniques :	48
5. Le Score EDSS :	49
IV. Profil paracliniques :	50
1. L'IRM :	50
2. Ponction lombaire et étude du LCR :	51
3. Potentiels évoqués visuels :	52
V. Profil Thérapeutique :	52
1. Traitement de la poussée :	52
2. Traitement de fond proposé pour la sclérose en plaques agressive	53
3. L'observance thérapeutique :	83
4. La stratégie thérapeutique :	85
<b>CONCLUSION</b>	<b>86</b>
<b>RESUMES</b>	<b>89</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>95</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>110</b>



## ***INTRODUCTION***





La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique, inflammatoire et démyélinisante du système nerveux central (SNC). Elle affecte principalement des sujets jeunes entre 20 et 40 ans avec une prédominance féminine (environ 3 femmes pour 1 homme). La SEP est la pathologie chronique du SNC la plus invalidante du sujet jeune et a des conséquences socioéconomiques et professionnelles importantes. Elle est considérée comme la première cause de l'handicap non traumatique chez l'adulte jeune.

La SEP affecte un environ de 2,3 millions de personnes à travers le monde. En effet elle touche 36 pour 100 000 personnes dans le monde. Les différentes études réalisées sur l'épidémiologie de la SEP se heurtent à plusieurs difficultés. En effet, les critères diagnostiques sont souvent différents d'une étude à l'autre. Les procédures de recherche des cas sont variables. En dépit d'une abondance de données, en raison des limites méthodologiques des études épidémiologiques actuelles, l'incidence et la prévalence de la SEP dans le monde et particulièrement au Maroc reste imparfaitement connues. Environ 4 à 15 % des patients présentent une évolution très active dès le début<sup>1</sup>.

L'épidémiologie de la SEP a fait l'objet d'études intensives qui concluent que son apparition résulte de l'action combinée de facteurs génétiques et environnementaux. L'accumulation de ces différents facteurs ainsi que leurs interactions contribuent probablement au développement de la maladie<sup>2</sup>.

La SEP est une maladie auto-immune au cours de laquelle la gaine de myéline, entourant et protégeant les axones est progressivement détruite. En général, la SEP se manifeste au début par un ou plusieurs symptômes très divers, survenant seuls ou associés, de façon brutale ou insidieuse. Les symptômes varient d'un individu à l'autre, en fonction de la localisation des plaques dans le SNC, mais aussi en fonction de la forme évolutive de la maladie. En effet, elle existe sous différentes formes cliniques, mais elle évolue généralement par des épisodes de poussée-rémission conduisant à un handicap, et devenant progressivement permanent avec perte de l'autonomie<sup>3</sup>.

En dépit des avancées en neuro-imagerie et des essais génétiques, les causes de la SEP continuent à nous échapper. L'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) a permis d'améliorer le diagnostic et le traitement de la SEP à des stades beaucoup plus précoces, bien que son diagnostic continue à reposer sur des arguments cliniques<sup>4</sup>.

Il n'existe aucun test unique pour le diagnostic de la SEP, le diagnostic est donc posé en présence de manifestations cliniques évocatrices après démonstration d'une dissémination spatiale et temporelle des lésions sur la clinique et/ou d'examens paracliniques d'imagerie selon des critères spécifiques (les critères révisés de McDonald 2017 (Annexe 5))<sup>5</sup> ainsi que sur des examens complémentaires : analyse du liquide céphalorachidien (LCR) et des potentiels évoqués visuels (PEV). Malgré les progrès de la recherche sur la SEP, il n'y pas à ce jour, de traitements curatifs. Cependant, il existe une prise en charge de la maladie, qui permet d'améliorer le quotidien des personnes atteintes de SEP, cela inclut le traitement des poussées, le traitement de fond ainsi que les traitements symptomatiques<sup>6</sup>.

En effet, il existe des traitements de première et de deuxième intention, chacun ayant un mécanisme d'action différent au niveau du système immunitaire, chacun permettant aux patients d'être de bons répondeurs au traitement. Cette prise en charge doit être effectuée par une équipe pluridisciplinaire, coordonnée par les neurologues, qui réunit des professionnels de santé du secteur médical et paramédical<sup>6</sup>

Les définitions de la SEP agressive ont été vagues ou ambiguës, en raison de l'utilisation de différents paramètres et critères d'évaluation de l'invalidité. Le point commun de toutes les définitions est l'acquisition précoce et inattendue d'un handicap, la survenue de fréquentes poussées (souvent avec une résolution incomplète) et d'une maladie très active observée à l'IRM. De manière pragmatique, la SEP agressive a été définie comme tout type de SEP qui est associée à des crises sévères répétées et à une accélération de l'accumulation de l'handicap physique et/ou cognitif<sup>7</sup>.

L'objectif principal de cette étude est de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs de la SEP agressive au sein des services de neurologie du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech.



***MATERIELS  
ET  
METHODES***



## **I. Type de l'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, concernant une série de 26 patients colligés et suivis dans les services de neurologie du CHU Mohamed VI de Marrakech (Hôpital Arazi et Hôpital Militaire Avicenne) sur une période de 7 ans, s'étalant de Février 2016 à Décembre 2022, atteints d'une sclérose en plaques agressive.

## **II. Population cible :**

### **1. Critères d'inclusion :**

Après l'analyse de tous les dossiers classés « SEP » dans les registres d'hospitalisation, nous avons retenu uniquement les patients dont le diagnostic et le suivi ont été faits au sein du service de Neurologie. Cela inclut tous les patients dont le diagnostic correspondait aux critères diagnostiques cliniques et paracliniques de Mc Donald et al. (2017) (Annexe 5). Tous nos patients ont bénéficié d'au moins une IRM et d'une ponction lombaire avec recherche d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines, ainsi que d'un bilan étiologique systématique (un bilan inflammatoire, un bilan immunologique, des sérologies TPHA, VDRL, et HIV et un examen ophtalmologique).

### **2. Critères d'exclusion :**

Nous avons exclu de cette étude :

- Les patients dont le diagnostic de SEP est incertain.
- L'absence de données cliniques et radiologiques (IRM) disponibles
- Les patients ayant un dossier médical incomplet ou des données insuffisantes.

### **3. Variables étudiées :**

- Données épidémiologiques.
- Données cliniques.
- Données paracliniques.
- Données thérapeutiques.
- Evolution.

### **III. Recueil de données :**

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

### **IV. Analyse statistique :**

L'analyse statistique des données a été réalisée par le logiciel IBM SPSS Statistics 21 (Statistical Package for the Social Sciences) à l'aide du Microsoft Office Excel 2016. Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentages et les variables quantitatives ont été exprimées par les moyennes et les limites. Afin de comparer nos résultats avec ceux de la littérature, nous avons procédé à une recherche bibliographique, à l'analyse de thèses et à l'étude des ouvrages de neurologie en matière de SEP

### **V. Ethique :**

L'analyse des dossiers de manière rétrospective ne nécessite pas un consentement du patient, et ce type de travail ne demande pas de soumission formelle à une commission d'éthique. Cependant, pour respecter le secret médical, on a gardé l'anonymat dans les fiches d'exploitation.



***RESULTATS***  
***ET***  
***ANALYSES***

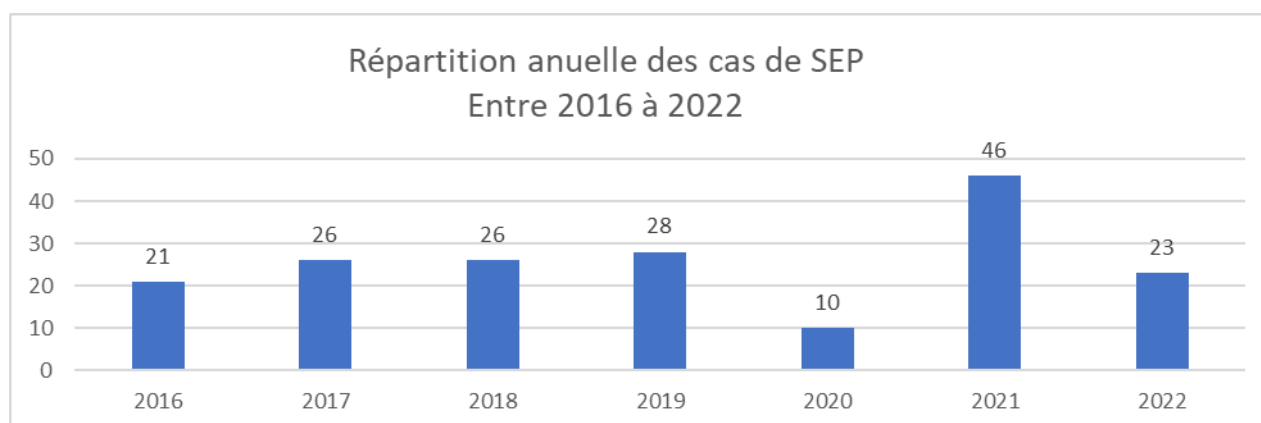


## I. Profil épidémiologique :

### 1. Fréquence:

Le nombre de patients hospitalisés pour sclérose en plaques au service de neurologie Entre 2016 et 2022 était de 180 patients. La répartition annuelle des cas de SEP est représentée ci-dessous (figure 1) avec une moyenne de 25.7 patients/année. Le maximum des cas (46 patients) a été enregistré en 2021.

La fréquence des patientes touché par la SEP agressive était de 14,4 % correspondant aux 26 patients de notre série.

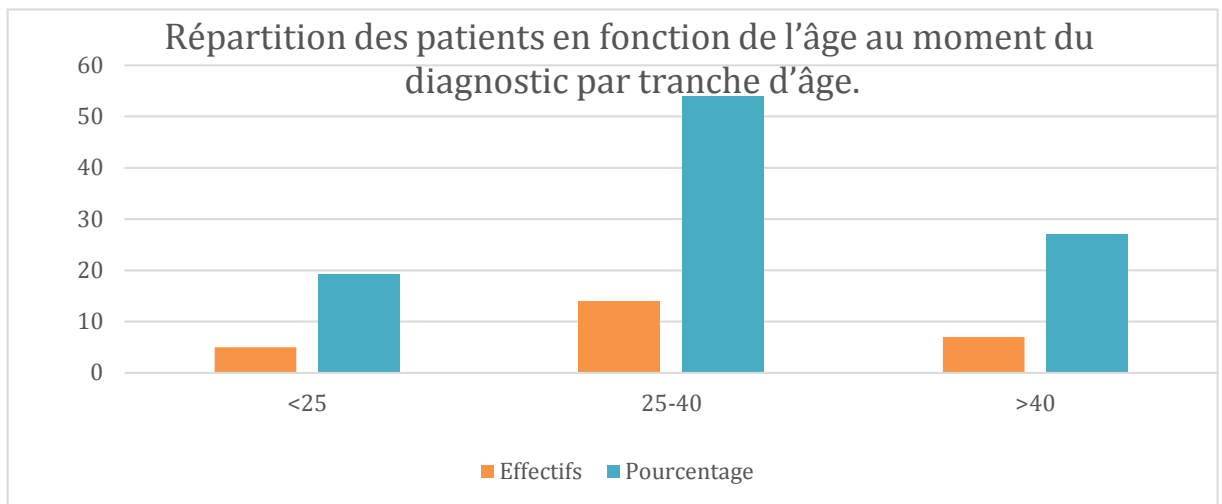


**Figure 1. Répartition annuelle des cas de SEP.**

### 2. Age :

L'âge moyen des patients au moment du diagnostic a été de 32.4 ans  $\pm$  9.8 avec un âge minimal de 18 ans et maximal de 56 ans.

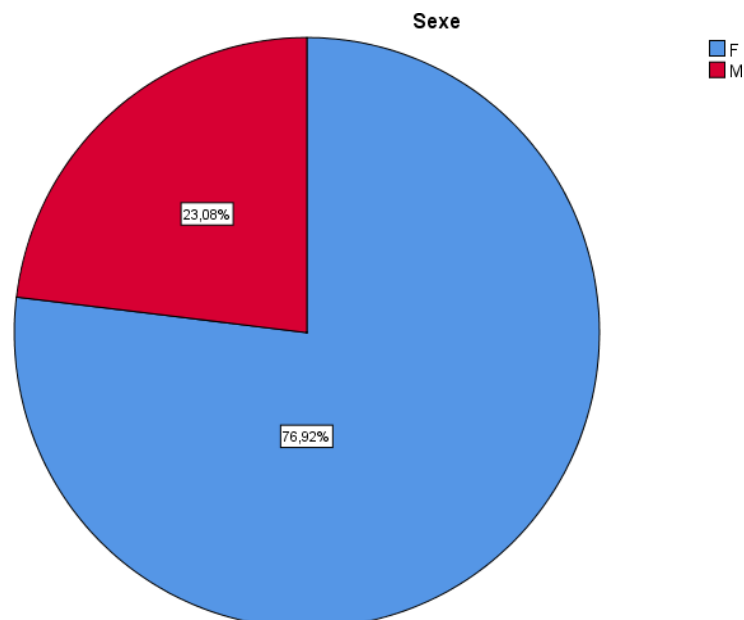
La répartition des patients par tranches d'âge a montré que **53.8 %** (14) de l'ensemble des patients ont entre 25 et 40 ans, **19.2 %** (5) des patients ont moins de 25 ans et **26.9 %** (7) représente les patients ayant plus de 40 ans.



**Figure 2.** Répartition des patients au moment du diagnostic par tranches d'âge.

### 3. Sexe :

L'analyse des résultats montre une prédominance féminine. Parmi les 26 patients, 20 sont des femmes avec un pourcentage de **76.9 %** alors que les hommes représentent 6 cas soit un pourcentage de **23.1%**.



**Figure 3.** Répartition des patients selon le sexe.



## **II. Les antécédents**

L'anamnèse a pu relever que **69.2 %** (18) des patients de notre série n'avaient aucun antécédent pathologique particulier, alors que **30.8 %** avaient des différents types d'antécédents médicaux et chirurgicaux répartis comme suit :

- 1 patient (3.8 %) avait un antécédent d'anémie ferriprive.
- 1 seul patient (3.8%) avait un antécédent d'aphtoses buccales à répétition.
- 1 patients (3.8 %) avait un antécédent de diabète insipide.
- 1 patients (3.8 %) avait un antécédent de diabète de type 1.
- 1 seul patient (3.8 %) avait une gastrite.
- 1 patients (3.8 %) avait un antécédent de MICI et Sd d'Evans
- 1 cas (3.8 %) de tabagisme.
- 1 patient (3.8 %) avait un antécédent chirurgical de cholécystectomie.

## **III. Profil clinique :**

### **1. Le premier épisode neurologique :**

L'âge moyen du 1<sup>er</sup> épisode a été de 29.8 ans  $\pm$  9 avec un âge minimal de 17 ans (1 cas) et un âge maximal de 53 ans (1 cas).

### **2. Symptômes neurologiques révélateurs :**

Le symptôme clinique prédominant a été les troubles moteurs (représentés sous forme d'hémi-parésie, de paraparésie, tétraparésie, de monoparésie et d'hémiplégie), constaté chez **80.8 %** des patients, suivi par les troubles sensitifs (représentés par les douleurs, les paresthésies et les décharges électriques) rapportés chez **44 %** des patients.

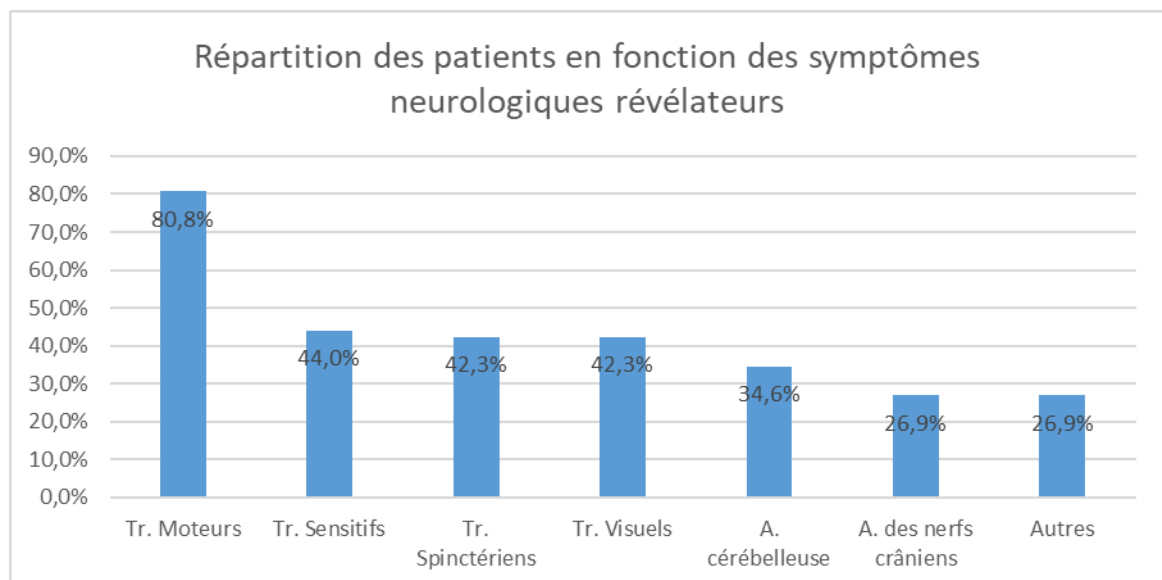
Les troubles sphinctériens (miction impérieuse, incontinence urinaire, dysurie, rétention urinaire, constipation, incontinence anale) ont été retrouvés chez **42.3 %** des patients.

Les troubles visuels à type de brouillard visuel, BAV, NORB ont été présents chez **42.3 %** des patients.

L'atteinte cérébelleuse a été notée dans **34.6 %** des cas (vertiges, troubles de la marche, le trouble de l'équilibre).

L'atteinte des nerfs crâniens à type de diplopie, strabisme, de paralysie faciale, et de nystagmus a été retrouvée chez **26.9 %** des cas.

D'autres symptômes cliniques ont été observés chez **26.9 %** des patients, à type de dysarthrie, mouvements anormaux, et d'altération des fonctions cognitives.



**Figure 4.** Répartition des patients en fonction des symptômes neurologiques révélateurs.

**Tableau I : Les symptômes neurologiques révélateurs**

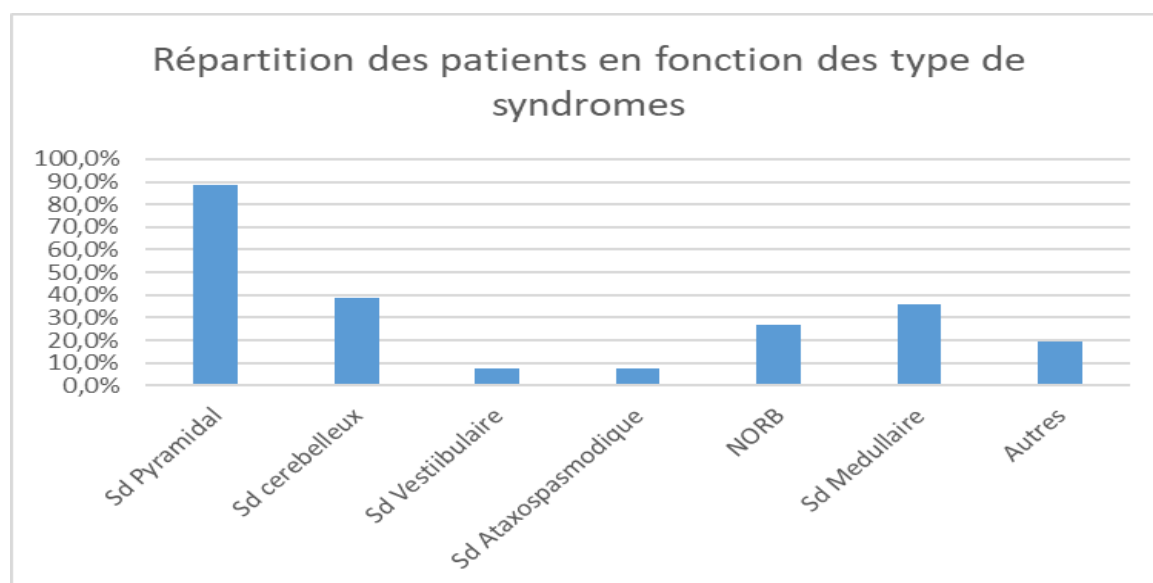
Signes	Nombre de cas	Pourcentage
Troubles moteurs	21	80.8 %
Troubles sensitifs	11	44 %
Troubles sphinctériens	11	42.3 %
Troubles visuels	11	42.3 %
Atteinte cérébelleuse	9	34.6 %
Atteinte des nerfs crâniens	7	26.9 %
Autres (dysarthrie, mouvements anormaux, et d'altération des fonctions cognitives)	7	26.9 %

### **3. Regroupement syndromique :**

Les manifestations cliniques ont été dominées par le syndrome pyramidal présent dans **88.5 %** des cas, suivi du syndrome cérébelleux noté dans **38.5 %** des cas. Puis le syndrome médullaire dans **36.0 %** des cas, la névrite optique rétrobulbaire (NORB) dans **26.9 %** des cas, le syndrome ataxo-spasmodique dans **7.7 %** des cas et le syndrome vestibulaire dans **7.7 %** des cas.

D'autres signes ont été observés chez **19.2 %** des cas à type de nystagmus, rachialgies dorsales, amyotrophie importante, BAV et Sd cordonal postérieur.

L'association de plusieurs syndromes a été retrouvée dans **76 %** des cas, témoignant de l'atteinte multifocale lors de la SEP agressive.



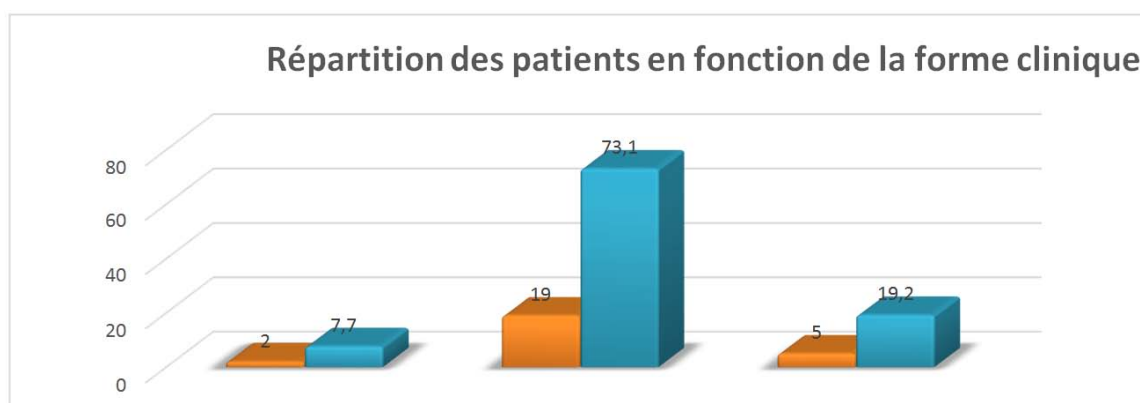
**Figure 5.** Répartition des patients en fonction du regroupement syndromique.

**Tableau II : Les regroupements syndromiques**

Regroupement Syndromique	Nombres de cas	Pourcentage
Syndrome pyramidal	23	88.5 %
Syndrome cérébelleux	10	38.5 %
Syndrome médullaire	9	36.0 %
névrite optique rétrobulbaire (NORB)	7	26.9 %
Syndrome ataxo–spasmodique	2	7.7 %
Syndrome vestibulaire	2	7.7 %
Autres (nystagmus, rachialgies dorsales, amyotrophie importante, BAV et Sd cordonal postérieur)	5	19.2 %
Association des plusieurs syndromes	20	76 %

#### **4. Formes cliniques au moment du diagnostic:**

La forme clinique la plus fréquente a été la forme rémittente–récurrente, elle représente 73.1 % des cas, suivie par la forme secondairement progressive chez 19.2 % des cas. La forme progressive primaire était la moins représentée avec 7.7 % des cas.



**Figure 6.** Répartition des patients en fonction de la forme clinique.

**Tableau III : Les formes cliniques au moment du diagnostic**

Formes cliniques	Nombres de cas	Pourcentage
Rémittente-récurrente (RR)	19	73.1 %
Secondairement progressive (SP)	5	19.2 %
Progressive primaire (PP)	2	7.7 %

## **5. Nombre de poussées avant le début du traitement :**

Le nombre moyen de poussées chez les 26 patients suivis dans notre étude avant l'instauration du traitement du fond était  $2.62 \pm 1$ , avec des valeurs extrêmes allant de 1 poussée à 5 poussées.

## **6. EDSS au moment du diagnostic :**

L'EDSS a été évalué chez la totalité de nos patients, Nous avons trouvé une moyenne de  $5.1 \pm 1.4$ , la valeur minimale était de 3 et la maximale était de 9.

## **7. La durée de la maladie**

La moyenne de la durée de la maladie était de 33 mois avec des extrêmes allant de 1 mois à 72 mois. La durée entre le 1<sup>er</sup> épisode et le diagnostic confirmé était de 36 Mois.

## **IV. Profil paraclinique :**

### **1. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :**

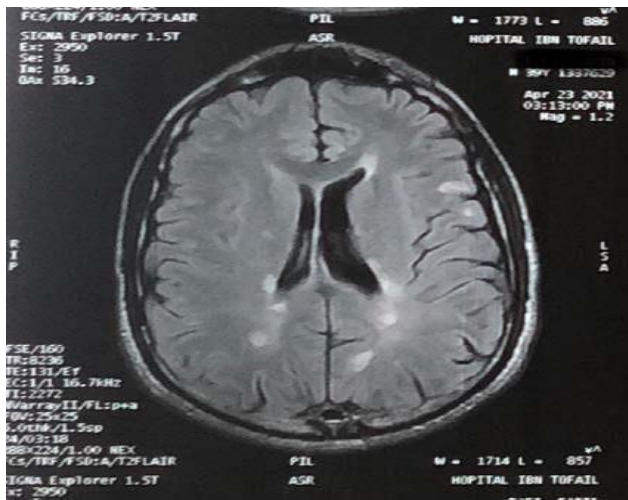
Tous les patients ont bénéficié d'une IRM du névraxe au moment du diagnostic. Toutes ces IRM remplissaient les critères de dissémination temporo-spatiale (selon les critères de McDonald 2017).

Les lésions apparaissaient sous la forme d'hypersignaux sur les séquences pondérées en T2, Elles pouvaient être arrondies ou ovoïdes. Leur diamètre variait de quelques millimètres à quelques centimètres (formes pseudo -tumorales). Elles pouvaient aussi confluer et être alors irrégulières. Certaines lésions apparaissaient sous la forme d'hyposignaux sur les séquences pondérées en T1 (Aspect en trou noir).

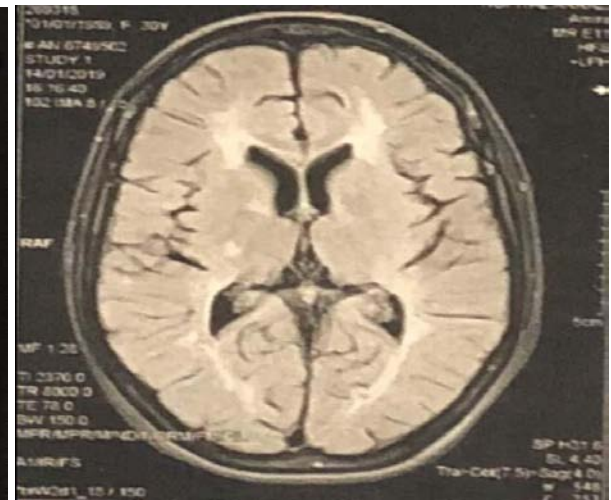
La charge lésionnelle était importante dans **76.9 %** des cas (20), et moyenne dans **23.1 %** des cas (6).

La localisation des lésions en sus-tentorielle a été présente chez **92.3 %** cas (24 des cas), suivi de la localisation sous-tentorielle chez **73.1 %** des cas (19). Enfin la moelle épinière a été touchée dans **57.7%** des cas (15).

L'atrophie cérébrale a été notée chez **46 %** des cas (12). La prise de contraste des lésions a été notée dans **57.7 %** cas (15).



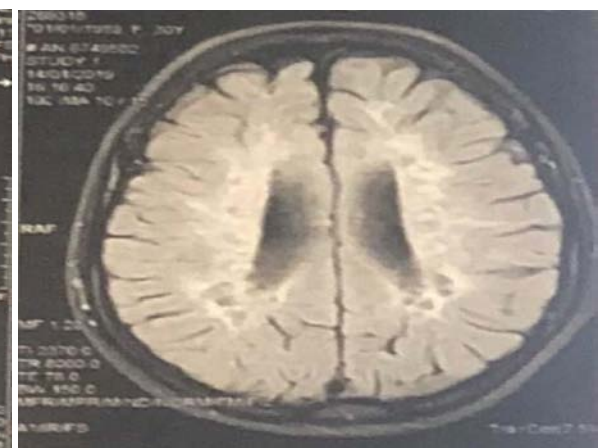
a)



b)



c)

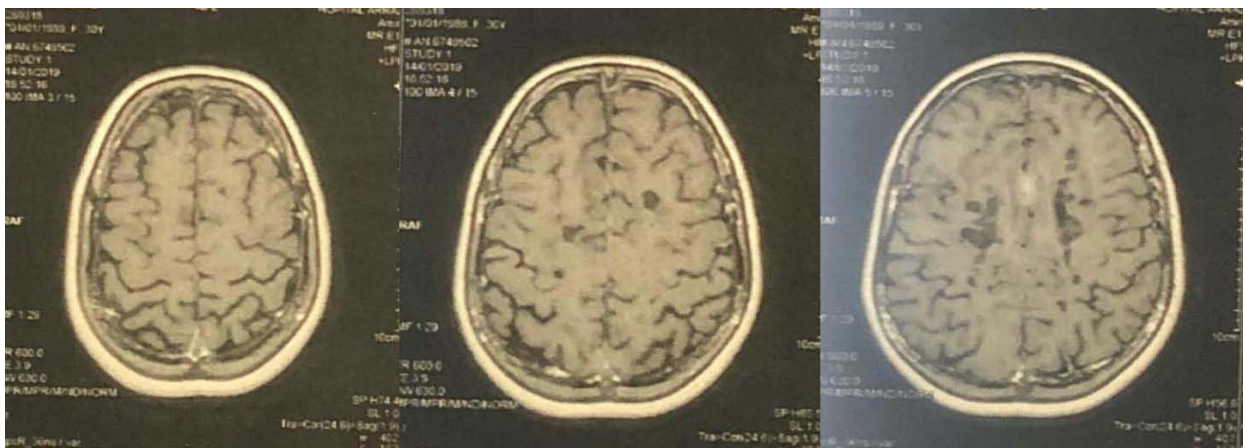


d)

**Figure 7. a, b, c et d.** IRM cérébrale, coupes axiales, séquence FLAIR, montrant de multiples hypersignaux de la substance blanche periventriculaire et sous corticale, à grand axe perpendiculaire à l'axe des ventricules latéraux, bilatéraux et asymétriques, parfois confluents et en plages.



**Figure 8.** IRM cérébrale, séquence T1 avec injection de gadolinium, Coupe axiale, montrant de multiples lésions, prenant le produit de contraste de façon nodulaire et annulaire.



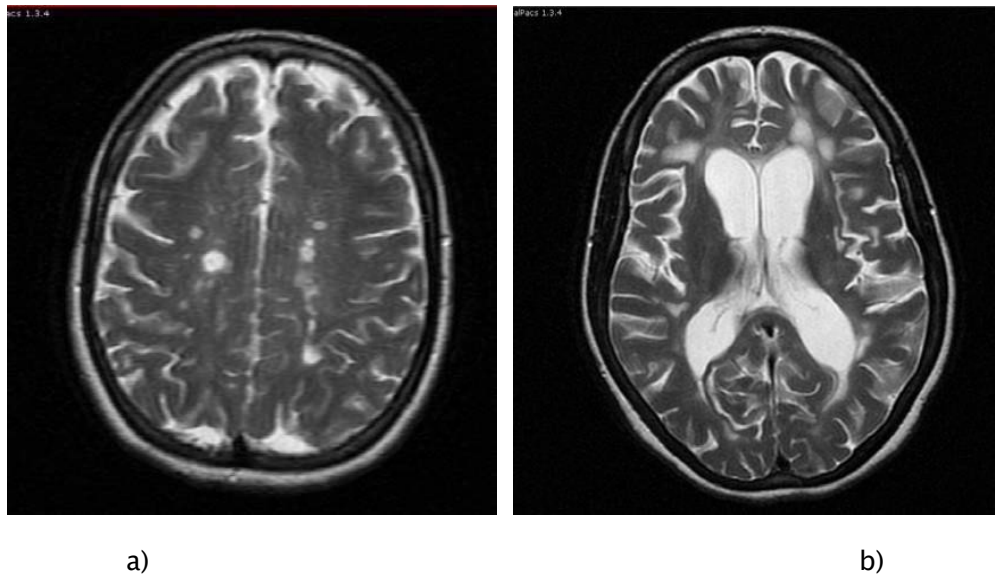
a)

b)

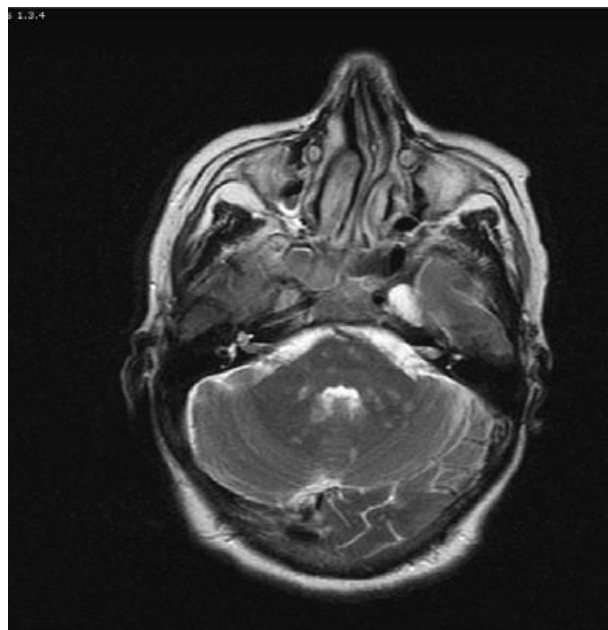
c)

**Figure 9. a, b et c.** IRM cérébrale, coupes axiales, séquence T1, montrant de multiples hypointenses lésions (trous noirs) au niveau sus-tentorial.





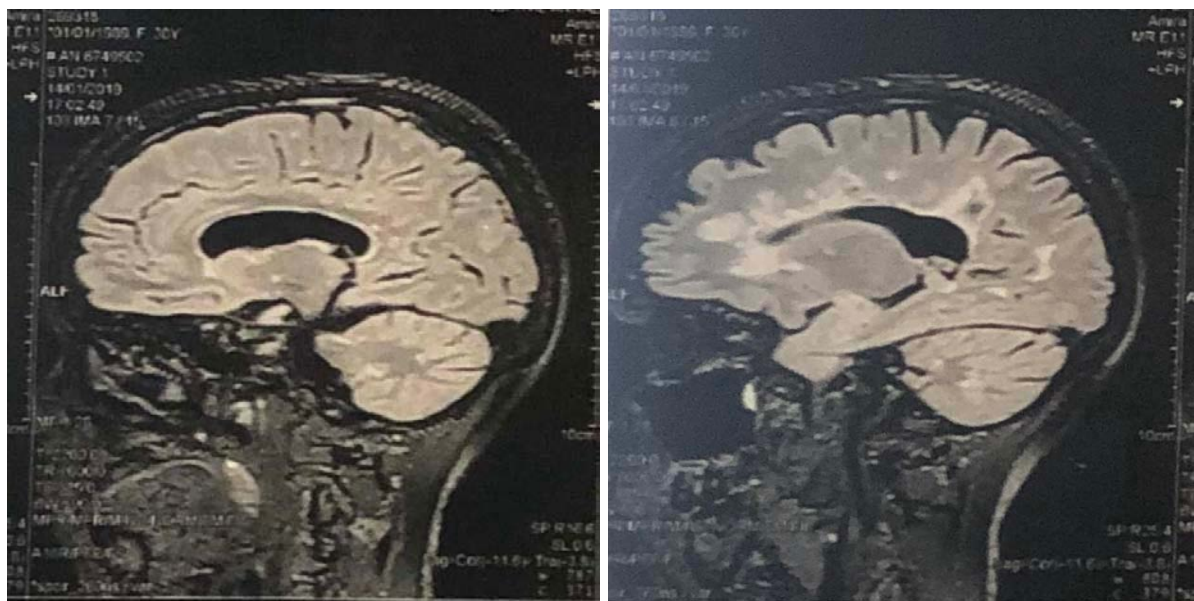
**Figure 10. a et b.** IRM cérébrale, coupes axiales, séquences T2 montrant de multiples hypersignaux, bilatéraux et asymétriques, nodulaires au niveau du centre semi-ovale et de la substance blanche périventriculaire.



**Figure 11.** IRM cérébrale, coupe axiale, séquence T2, montrant des hypersignaux punctiformes au niveau des pédoncules cérébelleux moyens.



**Figure 12.** IRM cérébrale, coupe axiale, séquence FLAIR montrant des multiples hypersignaux ovalaires et en plage, bilatéraux et asymétriques de la substance blanche périventriculaire (SEP pseudotumorale).



a)

b)

**Figure 13. a et b.** IRM cérébrale, coupes sagittales, séquence FLAIR, montrant des multiples hypersignaux, au niveau du corps calleux avec atrophie corticale.



f.14

**Figure 14.** IRM médullaire cervicale, séquence T2 avec injection de gadolinium, coupe sagittale, montrant une lésion prenant le produit de contraste au niveau du cordon postérieur en regard de C6.



f.15

**Figure 15.** IRM médullaire cervicale prenant le tronc cérébral, Coupe sagittale, séquence T2, montrant de multiples hypersignaux au niveau cervical, bulbaire et protubérantiel.

**Tableau IV : Répartition des patients en fonction des résultats de l'IRM**

Resultats	Pourcentage
Charge lésionnelle important	76.9 % (20 cas)
Charge lésionnelle moyenne	23.1 % (6 cas)
Lésion sus-tentorielle	92.3 % (24 cas)
Lésion sous-tentorielle	73.1 % (19 cas)
Lésion de la moelle épinière	57.7 % (15 cas)
L'atrophie cérébrale	46 % (12 cas)
La prise de contraste	57.7 % (15 cas)

## **2. Ponction lombaire et étude du LCR :**

La ponction lombaire a été faite chez **92.3 %** de nos patients, l'étude cytochimique a été pathologique chez seulement 3 patients soit un pourcentage **11.5 %**.

L'immunoélectrophorèse des protéines plasmatique a été faite chez 22 patients, soit **84.6 %** des cas. Chez 13 patients (soit **50 %** des cas) l'immunoélectrophorèse des protéines plasmatique a révélé la présence d'une réaction inflammatoire intrathécale (présence de bandes oligoclonales (BOC)), et chez 9 patients (soit **34.6 %** des cas), elle était normale. 4 patients (soit **15 %** des cas) avaient refusé la réalisation de la ponction lombaire.

## **3. Potentiels évoqués visuels (PEV):**

Les potentiels évoqués visuels (PEV) ont été réalisés chez 4/26 patients. Des anomalies ont été retrouvées dans **15.4 %** des cas, à type de démyélinisation et d'allongement de P100.

## **V. Profil thérapeutique :**

### **1. Traitement :**

#### Traitement de première intention :

Parmi les traitements proposés en première intention, on trouvait :

- Azathioprine Imurel®.
- Double Bolus Méthylprednisolone–Cyclophosphamide Solumedrol–Endoxan®.
- Rituximab Mabthera®.
- IFN, Avonex®

Au total, 2 patients ont bénéficié d'Avonex®(IFN), 5 patients ont bénéficié d'Imurel®(Azathioprine), 4 patients étaient sous double Bolus de Solumedrol–Endoxan® (méthylprednisolone–cyclophosphamide) et 15 patients ont été mis sous Mabthera®(rituximab) en première intention devant les poussées agressives et la surcharge lésionnelle à l'IRM.

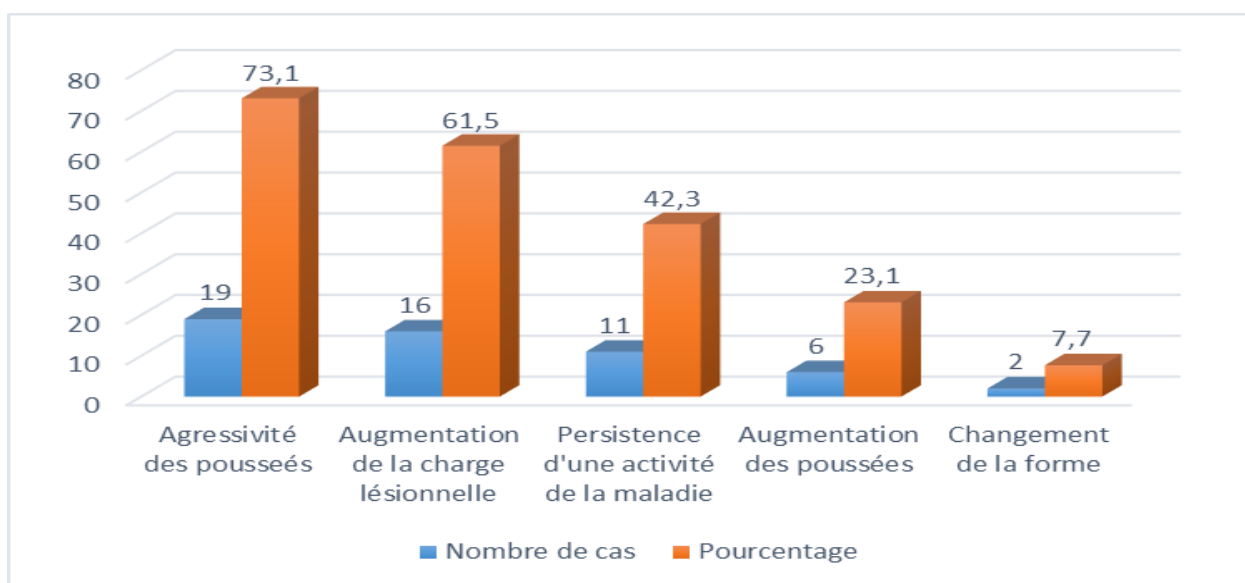
**Tableau V : Traitement de première intention**

<b>Traitement de première intention</b>		
<b>Molécules</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage %</b>
Azathioprine (Imurel®)	5	<b>19.2</b>
Bolus de Salumedrol–cyclophosphamide (Solumedrol–Endoxan®)	4	<b>15.3</b>
Rituximab (Mabthera®)	15	<b>57.7</b>
IFN (Avonex®)	2	<b>7.7</b>

### **2. Les causes de changement du traitement de première intention:**

Au cours de l'évolution, 9 patients (34.6 % de cas) ont changé de traitement. Parmi les causes du changement du traitement de première intention, les principales causes étaient : l'agressivité des poussées dans 73.1 % de cas, l'augmentation du nombre de poussées a été noté

dans 23.1 % de cas suivi de l'augmentation de la charge lésionnelle dans 61.5 % de cas, puis la persistance d'une activité clinique et/ou radiologique de la maladie dans 42.3 % de cas et changement de la forme clinique a été observée dans 7.7 % de cas (passage de la forme RR à la forme SP).



**Figure 16. Motifs de changement du traitement de première intention.**

**Tableau VI : Répartition des patients avec leurs changements de traitements**

Traitements reçu en 1 <sup>er</sup> Intention :	Nombres de cas	%	Changement vers :
Azathioprine (Imurel®)	5	19.2 %	Rituximab (Mabthera®)
Bolus de Salumedrol-cyclophosphamide (Solumedrol-Endoxan®)	2	7.7 %	
IFN (Avonex®)	2	7.7 %	

## VI. Profil évolutif

Concernant l'évolution de la maladie dans notre série, on a constaté que les patients qui ont reçu le rituximab comme traitement de fond, ont eu une évolution plus favorable par

rapports aux autres traitements de fond dont les patients ont continué à avoir une progression rapide de l'EDSS, d'autres poussées et une augmentation de la charge lésionnelle. Cependant 2 patients qui ont reçu l'IFN (Avonex®), 5 patients qui ont reçu l'azathioprine (Imurel®) et 2 patients qui ont reçu le bolus de Salumedrol–cyclophosphamide (Solumedrol–Endoxan®) ont vu le changement de leurs traitements vers Rituximab (Mabthera®).

## **1. Evolution clinique :**

### **Nombre de poussées à 6 mois de traitement :**

Le nombre moyen de poussées chez les 26 patients suivis dans notre étude après l'instauration du traitement du fond était 0.1 avec des valeurs extrêmes allant d'aucune poussée à une poussée durant 6 mois. Il existait une réduction significative du nombre de poussées à 6 mois de **96.29 %**.

### **Type de poussées :**

Au cours de l'évolution de la maladie, une poussée à type de déficit moteur (syndrome tetrapyramidal) a été notée chez un patient (**3.8 %** des cas). Une atteinte des nerfs crâniens (ophtalmoplégie internucléaire) a été observée chez un patient (**3.8 %** des cas). Un patient avait présenté des troubles psychiatriques : agitation, logorrhée, hallucinations et insomnie (**3.8 %** des cas).

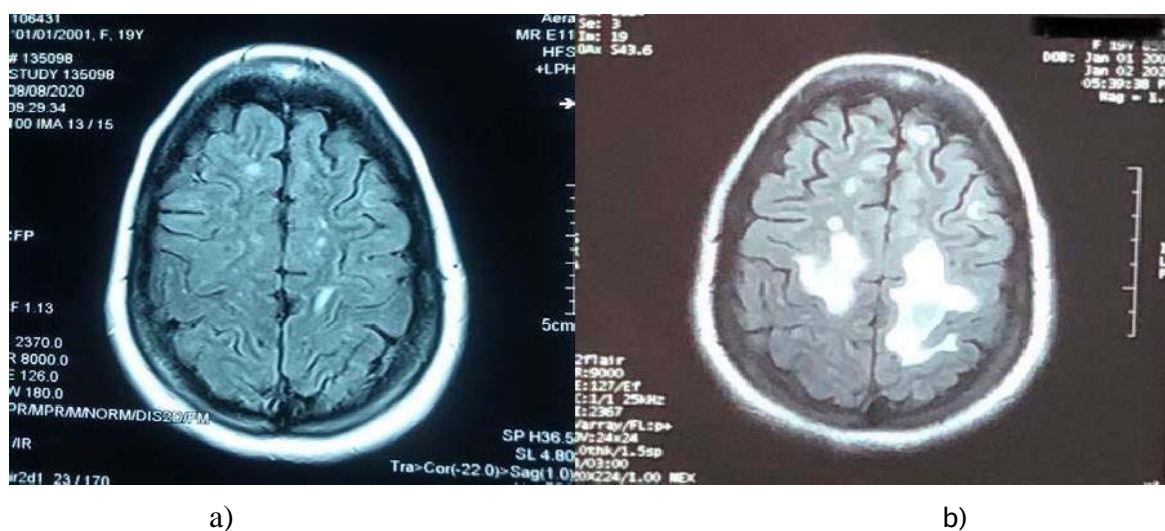
### **Le score EDSS :**

L'EDSS moyen à l'introduction du traitement de fond chez les 26 patients traités était 5 et de 2.5 à 6 mois du traitement. La moyenne de variation de l'EDSS était de **50 %** objectivant une diminution du score du handicap à 6 mois du traitement. En effet, un patient (**3.8 %** des cas) avait une progression du handicap (EDSS est passé de 4,5 à 8 après 6 mois du traitement).

## 2. Evolution radiologique :

L'activité inflammatoire radiologique était évaluée par la présence de prise de contraste et par la variation de la charge lésionnelle. Les patients qui ont poursuivi le traitement pendant 6 mois et qui avaient bénéficié d'une IRM cérébrale avant l'introduction du traitement étaient au nombre de 26. Il y avait 6 données manquantes sur les IRM cérébrales à 6 mois.

Nous avons donc analysé seulement 20 IRM cérébrales. 11 patients, soit **42.3 %**, présentaient une réduction de la charge lésionnelle à l'IRM à 6 mois de traitement. 3 patients, soit **11.5 %**, présentaient une stabilité de leur imagerie à 6 mois de traitement. 6 patients présentaient une augmentation de la charge lésionnelle, soit **23 %**. 6 patients avaient une prise de contraste à 6 mois.



**Figure 17, a et b.** IRM cérébrale, coupes axiales, séquence FLAIR montrant une diminution de la charge lésionnelle après 6 mois, chez une patiente âgée de 19 ans, mise sous Rituximab.





a)

b)

**Figure 18, a et b.** IRM cérébrale, Coupes axiales, séquence T1, montrant une diminution de la charge lésionnelle chez la même patiente, après 6 mois de traitement par Rituximab.

### **3. Tolérance / Effets indésirables**

La tolérance globale :

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

La tolérance biologique :

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

Arrêt de traitement :

Aucun patient à ce jour n'arrêtait son traitement, tous poursuivent leur traitement.



## ***DISCUSSION***



## **I. La sclérose en plaques agressive**

### **1. Les définitions de la sclérose en plaques agressive**

Les définitions de la SEP agressive ont été vagues ou ambiguës, en raison de l'utilisation de différents paramètres et critères d'évaluation de l'invalidité. Le point commun de toutes les définitions est l'acquisition précoce et inattendue d'un handicap, suivie de fréquentes poussées (souvent avec une résolution incomplète) et d'une maladie très active observée à l'IRM. De manière pragmatique, la SEP agressive a été définie comme tout type de SEP qui est associée à des crises sévères répétées et à une accélération de l'accumulation des handicaps, en d'autres termes, il s'agit d'une SEP « rapidement progressive »<sup>7</sup>.

Par exemple l'Afssaps a repris dans le RCP (résumé des caractéristiques du produit) de l'AMM la définition proposée lors de la conférence de consensus de juin 2001 et qui correspond aux patients sélectionnés dans l'étude multicentrique française : il s'agit de la SEP de type récurrente/ rémittente ou de type secondairement progressive dont l'agressivité est définie par :

- 2 poussées l'une et l'autre avec séquelles au cours des 12 derniers mois et une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois ; ou
- Une progression de 2 points à l'EDSS au cours des 12 mois précédents et 1 nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois<sup>8</sup>.

James D. Bowen, MD a mis l'accent sur trois marqueurs pour la définition de la SEP agressive : les poussées cliniques, l'incapacité et l'activité à l'IRM. Il recommande de passer à un traitement plus agressif si : un niveau élevé de préoccupation est présent dans un domaine, un niveau moyen de préoccupation est présent dans deux domaines ou si un niveau faible de préoccupation est présent dans tous les domaines<sup>9</sup>.

Selon Gilles Edan, la sclérose en plaques agressive se définit comme une SEP qui a conduit à une accumulation rapide des handicaps, que cette accumulation soit le fait de la répétition des poussées (au moins 2 poussées dans les 12 mois précédents) ou d'une progression continue du handicap (augmentation de 2 points d'EDSS dans les 12 mois précédents)<sup>8</sup>.

**Tableau VII : Tentatives historiques et contemporaines de définition de la sclérose en plaques agressive/très active<sup>10</sup>**

Définition	Citation	Auteurs
SEP maligne	"Une maladie avec une évolution progressive rapide, conduisant à un handicap significatif dans plusieurs systèmes neurologiques ou à la mort dans un délai relativement court après le début de la maladie".	Lublin et al.
SEP jamais maligne	"Les patients qui ont atteint un EDSS de 6,0 dans les 5 ans suivant l'apparition de la maladie "	Gholipor et al.
SEP agressive	"Patients ayant atteint un EDSS de 6,0 dans les 5 ans suivant l'apparition de la maladie". ou "Les patients qui ont atteint un EDSS $\geq$ 6.0 à l'âge de 40 ans" ou Les patients qui sont entrés en phase de SEP-SP dans les 3 ans suivant le début de la SEP-RR".	Menon S et al.
SEP à début agressif	"Patients atteints de SEP présentant (a) $\geq$ 2 poussées dans l'année qui suit le début de la maladie et $\geq$ 2 lésions Gd+ à l'IRM cérébrale ou (b) une poussée dans l'année qui suit le début de la maladie si elle entraîne un score EDSS de base soutenue de 3,0 ainsi que $\geq$ 2 lésions Gd+".	Kaunzner et al.
SEP agressive	"SEP-RR avec une ou plusieurs des caractéristiques suivantes : a) score EDSS de 4,0 dans les 5 ans suivant l'apparition de la maladie. b) Rechutes multiples ( $\geq$ 2) avec résolution incomplète au cours de l'année écoulée. c) $\geq$ 2 IRM montrant des lésions T2 ou des lésions Gd+ nouvelles ou en augmentation malgré le traitement. d) Pas de réponse au traitement par un ou plusieurs DMT depuis un an au maximum".	Rush et al.
SEP récurrente-rémittente agressive (SEP-RA)	" $\geq$ 2 rechutes ou une augmentation de l'EDSS de $\geq$ 2 points au cours des 12 mois précédents, $\geq$ 1 lésion prenant le Gd et EDSS de base entre 2,5 et 5,0".	Edan G et al.
SEP hautement active	"Échec du traitement conventionnel et $\geq$ 1 poussées sévères et/ou récupération incomplète des poussées cliniquement significatives et $\geq$ 1 lésion Gd+ de diamètre $\geq$ 3 mm ou accumulation de $\geq$ 0,3 lésions T2/mois dans deux IRM consécutives espacées de 6 à 12 mois".	Saccardi et al.

**Tableau VII : Tentatives historiques et contemporaines de définition de la sclérose en plaques agressive/très active<sup>10</sup>suite...**

Définition	Citation	Auteurs
SEP agressive	"Atteindre un EDSS $\geq$ 6.0 dans les 10ans suivant le début de la maladie"	Tintoreet al.
SEP agressive	"Atteindre un EDSS $\geq$ 6.0 dans les 10 ans suivant le début de la maladie"	Malpas et al.
SEP : sclérose en plaques ; EDSS : Expanded Disability Status Scale ; SEP-SP : sclérose en plaques secondairement progressive ; SEP-RR : sclérose en plaques récurrente-rémittente; IRM : imagerie par résonance magnétique ; Gd+ : lésions rehaussées par le gadolinium ; DMT : traitement modificateur de la maladie		

Une étude plus récente, celle française a élargi la définition de la SEP agressive pour inclure trois sous-groupes basés sur le score EDSS et le temps nécessaire pour développer une SEP progressive secondaire (SEP-SP). Les patients atteints de la forme dite AMS1 (Agressive multiples sclerosis, group 1) ont atteint 6 points sur l'EDSS dans les 5 ans suivant l'apparition de la SEP, les patients atteints de la forme AMS2 (Agressive multiples sclerosis, group 2) ont atteint 6 points avant l'âge de 40 ans et les patients atteints de la forme AMS3 (Agressive multiples sclerosis, group 3) ont développé une SEP-SP dans les 3 ans suivant l'apparition de la maladie par poussées. Sur une base de données de 5 891 patients, 5.5 % remplissaient les critères de l'AMS1, 14 % ceux de l'AMS2 et 4 % ceux de l'AMS3. De manière surprenante, et très importante en ce qui concerne les considérations de traitement, parmi les deux premières définitions (qui pourraient inclure la SEP progressive primaire (SEP-PP), 74.5 % des patients atteints d'AMS1 et 92.8 % des patients atteints d'AMS2 avaient une maladie à déclenchement par poussées. Les auteurs ont conclu que la SEP agressive pouvait être identifiée chez 4 à 14 % des patients, selon la définition utilisée (SEP rapidement progressive), et que la majorité de ces patients présentaient une SEP à poussées et pouvaient donc encore être traités par des thérapies immunomodulatrices, immunosuppressives ou immunoablatives.

Une autre définition de la SEP agressive a été utilisée pour identifier les candidats éligibles à un traitement immunoablatif suivi d'une transplantation autologue de cellules souches hématopoïétiques (aHSCT). Qualifiés de "hautement actifs", ces patients présentent un risque accru de mauvais pronostic. Cette définition englobe l'incapacité du traitement conventionnel à contrôler la maladie, des poussées fréquentes et sévères (invalidantes) et une activité à l'IRM (nouvelles lésions en T2 ou en gadolinium). Les patients considérés pour ce type de traitement sont souvent limités par l'âge, le niveau d'invalidité (c'est-à-dire le score EDSS) et le temps écoulé depuis le début du premier traitement<sup>7</sup>.

Un bon nombre des définitions précédentes sont trop restrictives et manquent de sensibilité. Trop souvent, ces critères ne permettent pas d'identifier les patients à risque à qui il faudrait proposer un traitement potentiellement utile, mais agressif, avant qu'un handicap permanent important ne soit encouru. Il n'existe pas de consensus sur la vitesse de progression ou le degré d'invalidité suffisant pour une SEP agressive, mais on peut supposer que l'atteinte d'un score EDSS de 6 points représente probablement une limite supérieure au-delà de laquelle le rapport risque-bénéfice d'un traitement agressif est défavorable. La plupart de ces patients seraient bien avancés dans la phase progressive secondaire de leur maladie. Certains ont fait valoir qu'un score EDSS de 4 points chez les patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR) est déjà un indicateur fort de l'avancée de la maladie, et que d'autres rechutes, même si elles sont prévenues, ont peu de chances de changer le cours de la progression.

Certaines études suggèrent que la SEP agressive peut être définie comme une SEP-RR avec une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

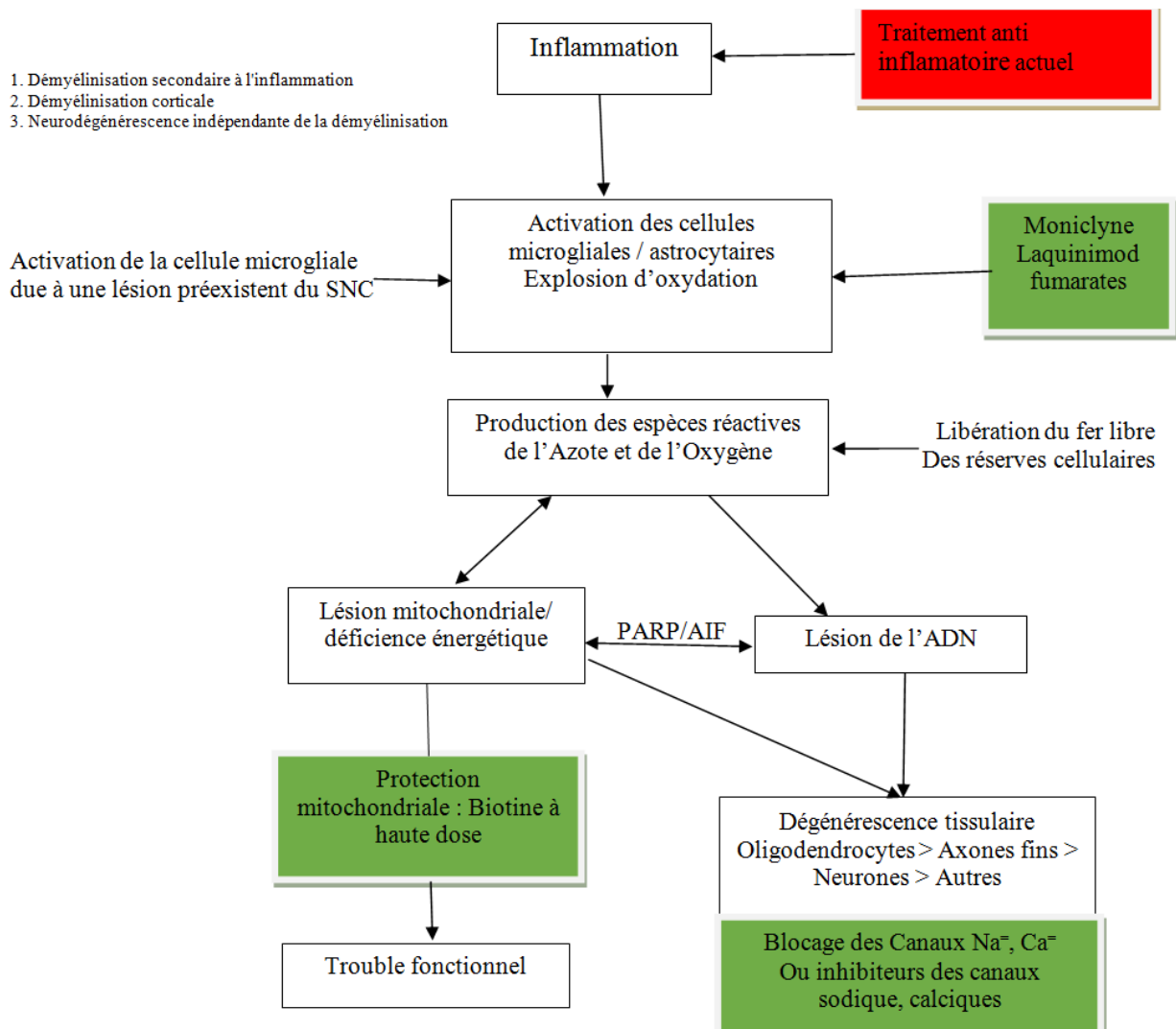
- ✓ Score EDSS de 4 dans les 5 ans suivant l'apparition de la maladie.
- ✓ Rechutes multiples (deux ou plus) avec résolution incomplète au cours de l'année écoulée.

- ✓ Plus de deux examens IRM montrant des lésions T2 nouvelles ou en expansion ou des lésions renforcées par le gadolinium, malgré le traitement.
- ✓ Absence de réponse à un traitement par un ou plusieurs DMT depuis un an au maximum<sup>7</sup>.

## **2. Aspects neuropathologiques de la SEP agressive**

Si l'on peut imaginer une force rebelle de cellules immunitaires inflammatoires aberrantes causant la maladie et dont la mission est d'attaquer la myéline du SNC et peuvent s'auto-renouveler à l'infini et causer l'échec des traitements habituels de la SEP, cela s'explique en partie par le fait qu'ils ne parviennent pas à réduire la taille de cette force. Même les thérapies qui empêchent la force des cellules pathogènes d'accéder au SNC (par exemple, le natalizumab) ou qui séquestrent la force dans les ganglions lymphatiques (par exemple, le fingolimod) échoueront chez les patients atteints de SEP agressive, dont la plupart auront été essayés avec l'un ou l'autre de ces types de traitement, voire les deux (natalizumab et fingolimod).

Certaines caractéristiques neuropathologiques sont plus évidentes mais pas exclusive à la SEP progressive (démýélinisation corticale sous pial, inflammation compartimentalisée, agrégat d'inflammation méningée, perte axonale (mécanisme différent : section axonale vis dégénérescence axonale déséquilibre démýélinisation, remýélinisation)). En 2010 (MAGNIMS) a démontré des taux similaires de perte de volume cérébral annualisé dans tous les groupes de SEP y inclut les CIS. L'expansion de lésion préexistante (plaques mixtes), des marqueurs biologiques neurofilaments (des niveaux sanguins semblables de cette protéine dans les phénotypes cliniques avec rechutes ou progression)



**Figure 19:** montrant l'interaction complexe et dynamique entre système immunitaire : lymphocytes auxiliaires (CD4+ T) plus concentrés dans les poches périvasculaires, cytotoxiques (CD8+ T) largement répartis dans le parenchyme cérébral, lymphocytes B, anticorps et cellules du système immunitaire inné ; neurones glial/ oligodendrocytes et leurs précurseurs, microglies et astrocytes

L'accumulation rapide d'incapacités correspond au taux élevé de lésions et de pertes axonales, donc on aura :

1. La section des axones par une attaque inflammatoire
2. Demyélinisation chronique entraînant une dégénérescence axonale
3. Demyélinisation corticale provoquant la transection neuritique et la mort neuronale



4. La perte d'épines synaptiques.

### **3. Les facteurs de risque de sclérose en plaques agressive**

Les données issues des études de l'histoire naturelle fournissent des informations précieuses sur les facteurs de mauvais pronostic, présents au début de la maladie ou pendant le suivi qui pourraient aider à identifier les patients à risque de SEP agressive.

Cependant l'identification prospective de la SEP agressive permettrait de cibler de manière plus appropriée les thérapies plus efficaces et plus risquées. Malheureusement, la capacité à prédire l'évolution future de chaque patient est imprécise. Néanmoins, plusieurs facteurs de risque ont été reconnus pour identifier les patients présentant un risque plus élevé de maladie agressive.

Ces facteurs comprennent les facteurs démographiques, cliniques, radiologiques (IRM) et biologiques (tableau IV)<sup>9</sup>.

**Tableau VIII : Facteurs de risque de la sclérose en plaques agressive<sup>9</sup>**

Facteurs de risque de la sclérose en plaque agressive				
Démographiques	Cliniques	Radiologiques (IRM)	Biologiques	
Homme	Caractéristiques des rechutes - Poussée sévère - Nombre de rechutes (fréquence) - Intervalle court entre les rechutes - Récupération partielle incomplète après une rechute - Symptômes neurologiques défavorables (pyramidaux, cérébelleux, sphinctériens, Cognitifs)	Charge élevée des lésions T2 Lésions rehaussées par le gadolinium Lésions hypointense T1 (trous noirs) Atrophie précoce du cerveau	LCR	Biomarqueurs
Apparition après l'âge de 35 ou 40 ans			Bandes oligoclonales	Chaîne légère de neurofilament (non disponible dans le commerce)
Race non-blanche			Indice d'IgG élevé	
Tabagisme			Taux élevés de NfL dans le LCR	
		Lésions infratentorielles		
	- Présentation multifocale Présence de signes pyramidaux au cours de la première année d'évolution de la maladie Augmentation de $\geq 1$ point de l'EDSS ou $\geq 2$ points de tout système fonctionnel Nécessité d'une hospitalisation et/ou d'une corticothérapie Handicap - Aggravation rapide du handicap - Accumulation précoce de l'invalidité avec des attaques superposées Phénotype de la sclérose en plaques - Progression depuis l'apparition de la maladie.	Lésions et/ou atrophie de la moelle épinière $\geq 20$ lésions T2 au moment de l'apparition de la maladie $\geq 2$ lésions prenant Gd+ au moment de l'apparition de la maladie Lésions fulminantes		

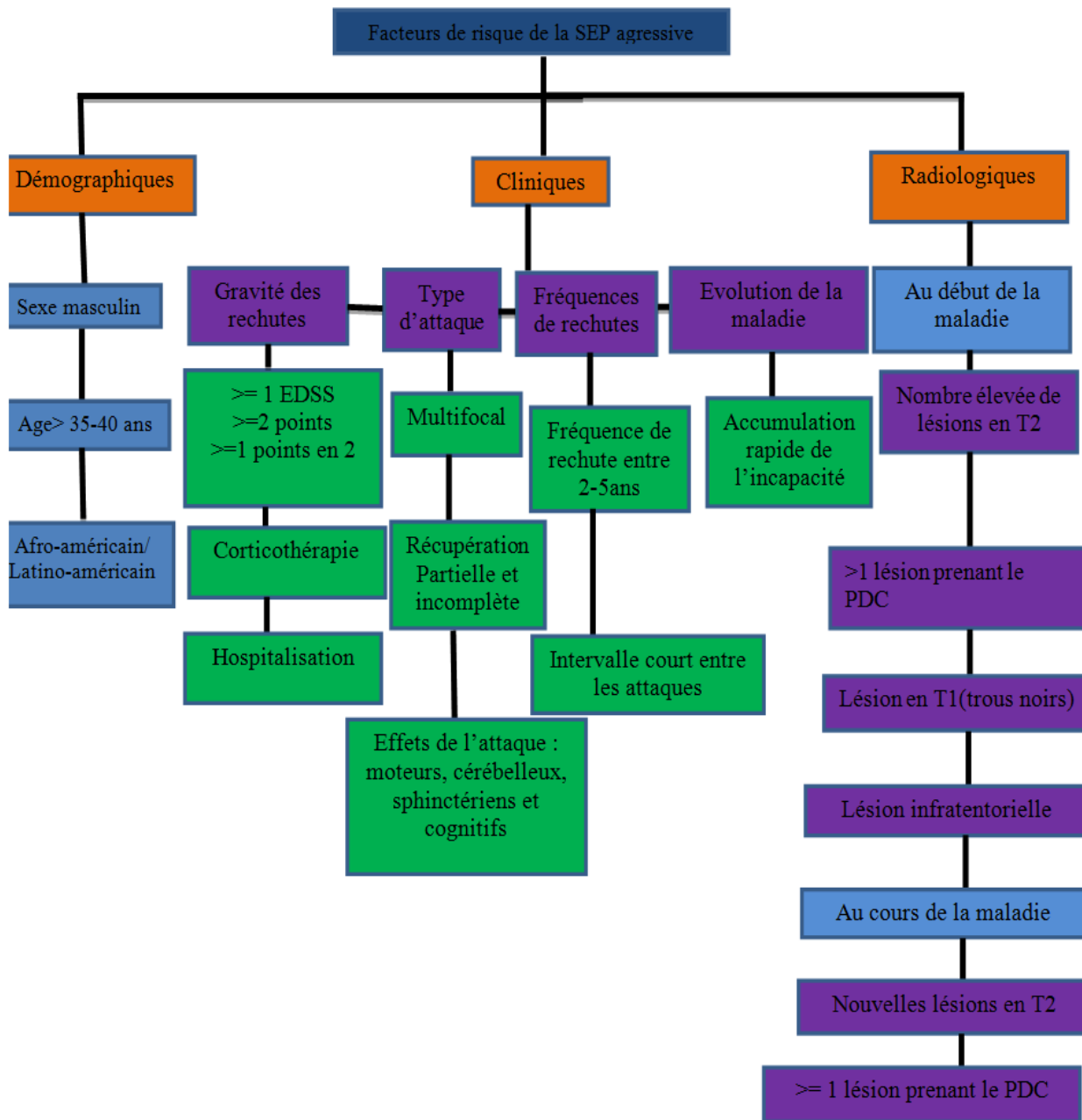


Figure 20. facteurs de risque de la SEP agressive.

## **II. Profil épidémiologique :**

### **1. Fréquence :**

Le nombre de patients atteints de sclérose en plaques dans le monde est en augmentation continue, passant de 2.3 millions en 2013 à 2.8 millions en 2023. (36 pour 100 000), Cela signifie qu'une personne sur 3 000 dans le monde entier est atteinte de la SEP. Ce qui est cohérent avec les augmentations déclarées de la prévalence nationale dans certains pays au cours de cette période<sup>1</sup>.

L'Afrique du Nord n'a pas été épargnée par cette hausse des cas de SEP. En effet, cette région est passée d'une zone de faible prévalence à une zone de moyenne, voire haute prévalence en une quarantaine d'années<sup>1,4,11</sup>. Quant au Maroc, il a été classé parmi les pays de moyenne prévalence avec 17/100 000 habitants en 2010 par Ron Milo et Esther Kahana<sup>12</sup>. Aujourd'hui, il garde une fréquence de 20 pour 100 000. Le Maroc fait donc partie des pays de fréquence modérée de 6.000 à 8.000 personnes atteintes, dont uniquement 2.000 suivent un traitement.

L'évolution clinique de la sclérose en plaques est très variable : alors qu'à une extrémité du spectre, on trouve des patients dont la maladie est relativement bénigne, même des années après le diagnostic, à l'autre extrémité, on trouve des patients dont l'évolution est agressive et qui accumulent rapidement des handicaps. Cette dernière forme de SEP touche environ 4 à 15% de patients dès le début et a été qualifiée de "maligne" "highly active MS", ou agressive "aggressive MS" (entre autres)<sup>13</sup>.



**Figure 21.** Nombre de personnes atteintes de la SEP – prévalence pour 100 000 personnes.

## **2. Répartition selon l'âge :**

L'âge moyen des débuts des symptômes dans notre série était de  $29.8 \pm 9$ , les études rapportaient des résultats proches et comparables avec un âge de début variant de 23 à 40 ans, 23 ans pour Al Zemmouri au Maroc<sup>14</sup>, de  $29.6 \pm 8$  ans lors du premier épisode clinique pour une série française, de 33 ans selon Kaunzner et al dans une série américaine<sup>13</sup>, 36 ans pour Anibal au Maroc<sup>15</sup>, 31.2 ans pour Ben Hamida en Tunisie<sup>16</sup>, 28 ans  $\pm 8$  pour Ait Benhaddou et al, 24 ans pour Draï en Algérie, et 29.01 ans  $\pm 7.11$  pour Bedrane en Algérie<sup>17, 18</sup>.

Dans le reste du monde, les différentes séries trouvaient un âge de début moyen comprise entre 26.6 et 30 ans<sup>19,20 et 21</sup>. Ces résultats sont proches des résultats de notre série.

**Tableau IX : Comparaison de l'âge de début avec la littérature**

Pays	Etude	Age moyen de début (années)
Maroc :	Ahniba et al (2004)	36
	Ait Benhaddou et al (2011)	28 ± 8
	Belkheribchia et al (2011) Abbad (2012)	29.6 32.1
	<b>Notre série</b>	<b>29.8 ± 9</b>
Tunisie :	Ammar et coll (2006) Gouider et al (2011)	32.4 ± 10,1 30.2 ± 9
	Algérie :	Drai et al (2005)
Bedrane -Barka Zahira (2013)		29.23 ± 7.55
Liban :	Yamout et al (2008)	30.2 ± 10,2
Jordanie :	Al Salem et al (2006) Sahraian et al (2010)	29.3 ± 9,6
		27.24 ± 8,32
Emirates arabes :	Inshasi et al (2011)	26.66 ± 6.6
Arabie Saoudite :	Al Deeb (2009)	30
France :	Debouverie (2007) S. Ory et Jeanin al (2007)	29.9 ± 9,8
		29.6
USA :	Kaunzner et al	33
Angleterre :	Tremlett et al (2006)	30.6 ± 10,0

La sclérose en plaques est une maladie du sujet jeune, l'âge moyen au moment du diagnostic confirmé dans notre série était de 32.4 ans ± 9.8, ce que se différencie à celui de 49.9 ans en France selon Vukusic (2007) (résultat fondé sur la base de données informatisée du système d'assurance maladie des agriculteurs nationaux ("Mutualité Sociale Agricole"))<sup>22</sup> et de 43 ans ± 10.9 en Italie (2011)<sup>23</sup>. Nos résultats s'approchent alors à ceux-ci comme suit : 30 ans selon Confavreux (1980)<sup>24</sup>, 34.5 ans selon Bernet- Bernady (2000)<sup>25</sup> et 30.7 ans selon Coustans (2000). Selon Ammar et abbad l'âge moyen au moment du diagnostic c'était de 38.9 ans et 38.8 ans dans leurs séries.

**Tableau X: Tableau comparatif des âges moyens du diagnostic selon différentes séries:**

Auteur	Confavreux	Bernet- Bernady	Coustans	Ammar	Abbad (Maro)	Notre série
Age moyen du Diagnostic	30 ans	34.5 ans	30.7 ans	38.9 ans	38.8 ans	32.4 ans

A l'instar des données de la littérature, les patients de notre série ayant un âge au moment de diagnostic entre 25 et 40 ans étaient majoritaires ; ils représentaient **53.8 %** versus **70 %** dans la série de Vermeersch (2000)<sup>26</sup>.

L'âge de l'apparition de la maladie constitue un des facteurs de risques démographiques de la SEP agressive, en particulier après 40 ans. Les personnes qui présentent une SEP après 50 ans atteignent les seuils d'invalidité au moins deux fois plus vite que celles qui ont 20 ans. Chaque décennie d'âge au moment de l'apparition de la maladie aggrave l'incapacité sur l'échelle EDSS de 0.43. L'EDSS est une échelle en 10 points allant de l'absence d'incapacité (0) au décès (10). L'âge moyen d'apparition de la maladie était de 46.4 ans chez les personnes ayant besoin d'une canne avant 5 ans, contre 35.6 ans chez les autres lors d'une étude américaine. Cependant, la composante lentement progressive de la SEP est à l'origine de la plupart des corrélations avec l'âge, alors que l'inflammation agressive à court terme peut survenir à tout âge. Des corrélations modestes entre l'âge et le handicap ont été trouvées dans d'autres études. La relation entre l'âge et le handicap est affaiblie par des variables confusionnelles telles que le handicap de base ou l'atrophie cérébrale<sup>9</sup>.

L'âge du diagnostic renseigne sur le délai diagnostique. Ce délai qui sépare les premiers signes de la maladie et la prise en charge hospitalière. Il est souvent reconnu comme facteur pronostique. C'est un paramètre qui dépend de la qualité du système médical mais aussi des facteurs culturels et socio- économiques en place. Au Maghreb, Ben Hamida retrouvait un délai de 4.5 ans et Aniba un délai de 1 à 5 ans<sup>17</sup>. Ce délai était de l'ordre de 2.1 ans pour notre population.

### 3. Répartition selon le sexe :

La répartition de nos patients selon le sexe a mis en évidence une nette prédominance féminine avec 76.9 % de femmes contre 23.1 % d'hommes ce qui correspondait à un sex-ratio de 3.3. Cette prédominance du sexe féminin s'approche à celle retrouvée dans la littérature : dans une série Américaine où la majorité des échantillons étaient de sexe féminin (70 %) <sup>13</sup>, dans une série française (n=200) où le sex-ratio était de 2.3 <sup>25</sup>. Dans les populations arabes du moyen orient, il est compris entre 1 et 3 <sup>27</sup>, 1.8 pour Draï et 1.87 pour Bedrane en Algérie <sup>17</sup>. Au Maroc, en 2004, on avait trouvé un rapport égal à 2 <sup>15</sup>. Certaines études n'ont trouvé aucune association significative entre le sexe et la progression rapide d'handicap.

Dans les pays arabes, en particulier le Liban <sup>28</sup>, et la Jordanie <sup>29</sup>, le sexe féminin était particulièrement plus atteint, confirmant l'hypothèse d'une prédisposition génétique associée à un facteur environnemental favorisant ainsi la survenue de la sclérose en plaques. Les hormones sexuelles semblent jouer au sein du SNC un rôle trophique, immunomodulateur, voire neurotransmetteur. Ainsi, les interactions entre le système immunitaire, les hormones sexuelles et le système nerveux central semblent certaines. De plus, il semble que l'intensité de la réponse immunitaire soit plus marquée chez les femmes que chez les hommes, ce qui explique la plus grande fréquence des maladies auto immunes dans le sexe féminin. Le même résultat était remarqué dans les études faites sur la population magrébine vivant en France <sup>30 et 31</sup>.

Toutefois, dans un rapport par le Groupe d'étude neurologique KIDMUS, il y avait déjà une prépondérance féminine dans près de 70 % pour les patients âgés de moins de 12 ans, contre près de 75 % pour ceux âgés de plus de 12 ans <sup>32</sup>. Actuellement, il est prouvé mondialement que la sclérose en plaques est plus fréquente chez la femme que chez l'homme <sup>33</sup>. Cependant, au cours des 100 dernières années, le sex-ratio femme/homme avait nettement augmenté <sup>34</sup>, suggérant ainsi une augmentation significative de la sclérose en plaques chez la femme. Ainsi, les femmes sont plus susceptibles que les hommes de développer la maladie après un seul épisode de névrite optique.



**Tableau XI : Comparaison du sex-ratio avec les études faites**

Pays	Etude	Sex-ratio F/H
	<b>Notre série</b>	<b>3.3</b>
Maroc :	Ait Benhaddou et al(2011)	2,1
	Belkheribchia et al (2011)	2,3
	Ahniba et al (2004)	2
Algerie :	Drai et al (2005) Draï et al	1,8
	(2012) Berdane (2013)	1,9
		1,87
Tunisie :	Ammar et al (2006) Gouider et al(2011)	1,49 2
Jordanie :	El salem (2006)	2,5
	Saharain (2010)	3,12
Liban :	Yamout et al (2008)	1,8
Iran :	Sahraian et al (2010)	2,6
Emirates arabes :	Inshasi et al (2011)	2.85
Arabie saoudite :	Al Deeb (2009)	2
Qatar :	Deleu et al (2012)	1,3
France :	Bernet-Bernady (2000)	2
	Debouverie (2007) Jeanin et al	1,9
	(2007)	1,6

#### **4. Les antécédents :**

Concernant les antécédents, dans notre série :1 patient parmi 26 (3.8%) avait des antécédents d'aphtoses buccales à répétition, un seul patient avait une gastrite.

Depuis longtemps, les agents infectieux étaient suspectés comme jouant un rôle dans la sclérose en plaques<sup>35</sup>. La première hypothèse, appelée « hypothèse de la poliomyélite », se base sur l'idée qu'il existerait un virus capable d'augmenter le risque de développer une sclérose en plaque lorsqu'il serait tardivement rencontré durant l'enfance ou à l'âge adulte. La deuxième hypothèse est « l'hypothèse de la prévalence », qui suggère que la sclérose en plaque est causée par un agent pathogène qui serait plus communément répandu dans les zones de grande prévalence de la maladie. L'hypothèse « Poliomyélite » semble avoir gagné les faveurs de la

communauté scientifique, bien qu'elle reprenne par beaucoup d'aspects une théorie plus ancienne, la théorie hygiéniste.<sup>36</sup>

Dans notre série, un cas de diabète a été trouvé, ce que correspond aux données de la littérature quant à l'association entre le diabète de type 1 à la sclérose en plaques publiée dans plusieurs études<sup>37</sup>. En revanche, un seul patient avait un antécédent de diabète insipide.

Chez nos patients, on a retrouvé la notion de tabagisme dans **3.8 %** chez un patient de sexe masculin, cette association constitue un facteur de mauvais pronostiques selon une étude Américaine<sup>9</sup>. Plusieurs études rétrospectives et prospectives avaient étudié l'association entre le tabagisme et la susceptibilité à la sclérose en plaques agressive<sup>38</sup>.

Selon James D. Bowen, MD lors de leurs méta-analyse qui a montré que le tabagisme n'augmentait que légèrement les scores EDSS de 0.15 point en moyenne. Cependant, la vitesse à laquelle les fumeurs et les non-fumeurs atteignaient les étapes du handicap n'était pas statistiquement différente »<sup>9</sup>.

En 2001, des chercheurs canadiens avaient conclu que le risque de développer une SEP était augmenté de **60 %** chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs lors d'une étude. Ce risque était encore plus élevé chez les "gros" fumeurs (risque doublé en cas de consommation de 20 à 40 cigarettes par jour, quintuplé en cas de consommation de plus de 40 cigarettes par jour)<sup>38</sup>.

Enfin, une autre étude très récente, publiée en 2009, montrait que le fait de fumer associe un plus grand nombre de plaques en imagerie cérébrale, une atrophie cérébrale plus marquée et une fréquence accrue de rupture de la barrière hémato-encéphalique. Donc une première étape vers la formation de nouvelles lésions ou l'extension de lésions déjà existantes<sup>39</sup>.

### **III. Profil clinique :**

#### **1. Symptômes neurologiques révélateurs :**

Dans notre série, les troubles moteurs constituaient le mode d'entrée le plus fréquent (80.8%), suivis des troubles sensitifs (44 %), et des troubles visuels (42.3 %). Les troubles sphinctériens étaient retrouvés chez 42.3 % des cas et l'atteinte cérébelleuse chez 34.6 % des cas

Ce profil s'approche à celui des autres études comme celles de Belkhibchia (2011) et Abbad (2012) au Maroc (2012)<sup>17</sup>, Bedrane (2013) en Algérie<sup>18</sup>, Ammar (2006) en Tunisie<sup>40</sup>, El Salem (2006) en Jordanie<sup>29</sup>, Sekkat (2012) en France, Lee (2006) en Asie<sup>41</sup>, où les troubles moteurs étaient considérés comme le mode d'entrée le plus fréquent et les troubles sensitifs étaient au second plan.

Ainsi, la particularité du sous-groupe de la SEP agressive se distingue par une prédominance des troubles moteurs.

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

**Tableau XII : Fréquence des symptômes neurologiques inauguraux dans notre étude comparée aux données de la littérature.**

	Troubles moteurs	Troubles sensitifs	Troubles visuels	Troubles sphinctériens	Atteinte cérébelleuse	Atteinte des nerfs crâniens
<b>Maroc : Notre série</b>	<b>80.8%</b>	<b>44%</b>	<b>42.3%</b>	<b>42.3%</b>	<b>34.6%</b>	<b>26.9%</b>
<b>Maroc Belkhibchia et al (2011)</b>	51,4 %	38,1%	20,7 %	-	43,7 %	-
<b>Maroc Abbad (2012)</b>	64,6%	57,1%	28,8%	-	28 %	-
<b>Algerie Draï et al (2012)</b>	-	23 %	28,7 %	-	10 %	-
<b>Algérie Bedrane (2013)</b>	53,4 %	46,5 %	18,3 %	-	25,7 %	-
<b>Tunisie Ammar et al (2006)</b>	53,5%	42,7 %	32,8 %	-	-	-
<b>Liban Yamout et al (2008)</b>	33,9 %	42,5 %	29,6 %	-	46,2%	-
<b>Emirats arabes Inshasi et al (2011)</b>	72,78%	48,41%	-	-	-	-
<b>Jordanie El salem(2006)</b>	36,9 %	14,2 %	18,8 %	-	25 %	-
<b>France Jeannin et al (2007)</b>	-	10,1 %	-	-	56 %	-
<b>France Sekkat (2012)</b>	39,1%	36,8%	19,5%	-	19,6%	-
<b>Canada Kremenchutzky (2006)</b>	33 %	36 %	22 %	-	15 %	-
<b>Asie Lee (2006)</b>	45 %	9%	29,6%	-	11,3%	-
<b>Tremlett et al (2006)</b>	17,4 %	40,7 %	18,5 %	-	16,8 %	-

## **2. Regroupement syndromique :**

Les manifestations cliniques dans notre série étaient prédominées par le syndrome pyramidal (**88.5 %**). En général, l'atteinte pyramidale est très fréquente au cours de la sclérose en plaques.

Des nombreuses études révèlent que plus de **80 %** des patients présentent une atteinte pyramidale au cours de la SEP<sup>42</sup>. Quant au syndrome cérébelleux dans notre série, il représente un pourcentage de **38.5 %**. Le syndrome cérébelleux est considéré comme un élément de mauvais pronostic en termes de prédiction du handicap à long terme. Son taux élevé dans notre série peut s'expliquer par le retard de consultation de nos patients<sup>43</sup>.

Le syndrome médullaire est retrouvé dans **36 %** des cas dans notre série. L'absence de choc spinal, la présence de symptômes sensitifs initiaux et l'absence d'atteinte sphinctérienne sévère sont en faveur d'une myélite partielle aiguë dans le cadre d'une SEP<sup>44</sup>. Il y a le plus souvent une atteinte sensitive incomplète au cours de la phase initiale de la myélite, et le patient présente fréquemment des paresthésies ou une atteinte proprioceptive<sup>44</sup>.

La névrite optique rétrobulbaire (NORB) représente environ **20 %** des manifestations inaugurales de la sclérose en plaques<sup>45</sup>. Ces données s'approchent un petit peu avec celles de notre série quant à la névrite optique rétrobulbaire étant représenté chez **29.6 %** de nos patients. Par exemple, dans la cohorte lorraine du réseau lorrain pour la prise en charge de la sclérose en plaques (LORSEP), 554 patients sur 2 871 (**19 %**) ont eu, comme manifestation inaugurale de leur maladie, une névrite optique<sup>46</sup>.

D'autres signes ont été observés chez **19.2 %** des cas à type de nystagmus, rachialgies dorsales, amyotrophie importante, BAV et Sd cordonal postérieur.

L'association de plusieurs syndromes a été retrouvée dans **76%** des cas, témoignant de l'atteinte multifocale lors de la SEP.

### **3. Les formes cliniques :**

Dans notre sous-groupe, la forme évolutive la plus fréquente était la forme rémittente – récurrente (RR), elle représentait **73.1 %** des cas, suivie par la forme secondairement progressive (SP) qui représentait **19.2 %** des cas, ainsi la forme progressive primaire (PP) était la moins représentée avec **7.7 %** des cas.

Notre étude avait trouvé une proportion identique des formes RR en comparaison avec les autres séries, qui situaient cette fréquence entre **60 et 89 %**<sup>24,25</sup>.

Cette différence entre les proportions des formes RR pourrait être liée à une Méthodologie différente et à une durée de suivi différente selon les études, puisque l'allongement de la durée de suivi augmenterait la proportion des formes SP. Certains auteurs considèrent que les formes secondairement progressives sont simplement des « Formes rémittentes ayant eu le temps de vieillir » et que « presque tous les malades sont destinés à connaître la progression un jour »<sup>47</sup>.

Environ **10 à 20 %** des patients débutaient leur sclérose en plaques par une évolution progressive d'emblée<sup>48</sup>.

Cependant notre proportion des formes PP était inférieure à celle établie par ces différentes études, comme celle lilloise à **15 %**, et celle de Poser à **12.7 %**<sup>49 et 50</sup>.

Au Maghreb, en dehors de l'étude de Draï menée en Algérie, les travaux réalisés avaient retrouvé près de **50 %** de formes PP (**50 %** pour Ben Hamida à la Tunisie, **42.3 %** pour Al Zemmouri, **57 %** pour Aniba au Maroc)<sup>16,15 et 14</sup>. Ces résultats montraient que la sclérose en plaques maghrébine se caractérisait par une forte proportion des formes PP.

Une grande majorité des patients ayant une évolution initiale rémittente évoluaient secondairement sur un mode progressif, « Multiple sclerosis never sleep » : **50 %** dans les 10 ans, **70 %** dans les 20 ans et jusqu'à **90 à 95 %** durant leur vie selon les séries. Le passage à la phase progressive survenait en moyenne après 7 ans d'évolution rémittente vers l'âge de 39 ans en moyenne<sup>51</sup>.

Dans notre série, le taux de sclérose en plaques SP était de **19.2 %** ce que rejoignaient les données de la littérature (tableau XIII).

**Tableau XIII : Fréquence des formes cliniques**

	SEP-RR (%)	SEP- SP (%)	SEP- PP (%)
<b>Maroc</b>			
Ahniba et al (2004)	43	18.2	57
Ait benhaddou et al (2011)	61.3	18.4	12.5
Belkhrichia et al (2011)	62.4		19.4
<b>Notre série</b>	<b>73.1</b>	<b>19.2</b>	<b>7.7</b>
<b>Algérie</b>			
Chaouch (1984)	65	18	17
Drai (2005)	70	20.1	10
Berdane (2013)	76.8	8.8	7.4
<b>Tunisie</b>			
Benhamida (1977) Gouider et coll(2011)	50 72	13	50 13
<b>Iraq</b>			
Al araji (2005)	66.3	18.7	15
<b>Liban</b>			
Yamout et al (2008)	87.1		7.9
<b>France</b>			
Debouverie NA (2007)	84.4	18.4	15.6 1
Jeannin et al NA (2007)	61.8		7.1
<b>Angleterre</b>			
Tremlett et coll (2006)	87.6		12.4

#### **4. Nombres de poussées :**

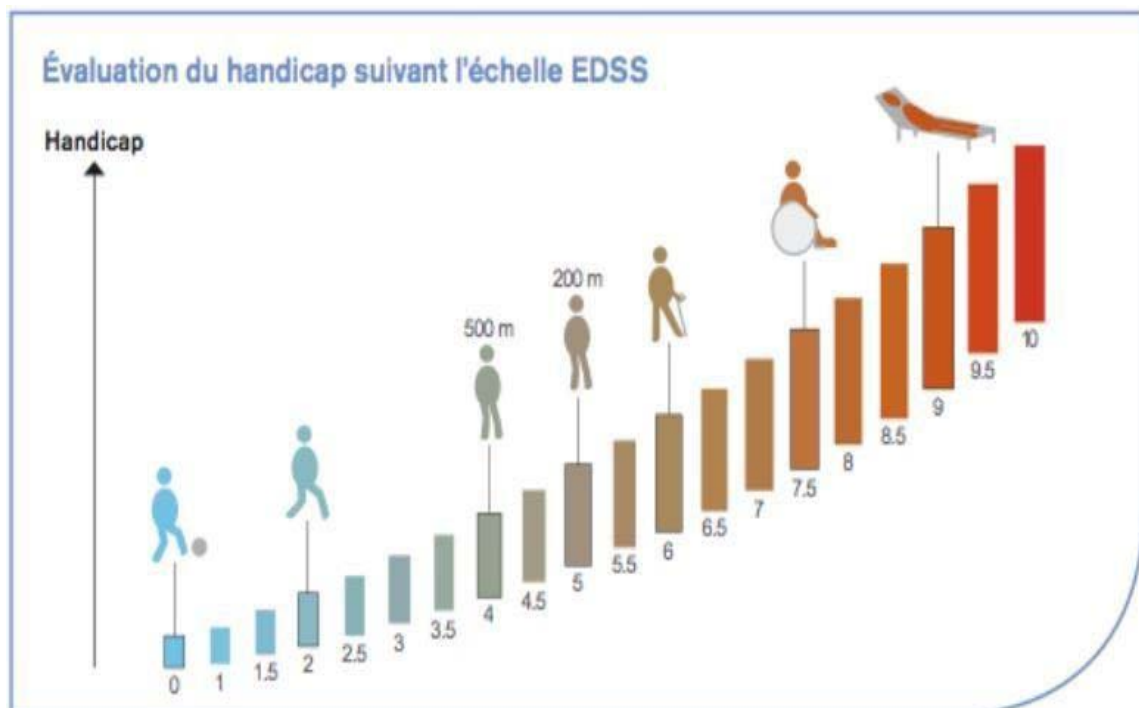
Dans notre série, lorsque la maladie débutait de façon rémittente, le nombre de poussées était de 1 à 5 poussées avec une moyenne de 2.66. Dans la littérature, le nombre de poussées moyen au début était évalué à 1.2<sup>28</sup>.

## 5. Le Score EDSS :

L'Expanded Disability Status Score (EDSS) est l'échelle la plus communément utilisée pour évaluer l'incapacité dans la sclérose en plaques (SEP). Cette échelle graduée de 0 à 10 avec des paliers de 0.5 point (Annexe 6). Les niveaux les plus faibles sont déterminés par la combinaison des scores fonctionnels obtenus par la cotation de 7 fonctions neurologiques (Annexe 7) : pyramidale, cérébelleuse, sensitive, visuelle, sphinctérienne, tronc cérébral, et cognitive. Les grades 0 à 3.5 sont ainsi déterminés par la combinaison des scores fonctionnels. A ce stade l'EDSS est une échelle composite de déficiences. Les scores 4 à 7.5 sont déterminés par l'autonomie à la marche et constitue alors une échelle d'incapacité. Entre 8 et 8.5, les patients n'étant plus ambulatoires, c'est la motricité des membres supérieurs qui rentre en ligne de compte et entre 9 et 9.5 les fonctions bulbaires sont prises en compte. Sa très large utilisation tient probablement à une bonne validité de contenu combinant à la fois déficiences et incapacité<sup>52,3</sup>.

Dans notre étude, la moyenne d'EDSS a été évaluée à 5.1, avec des valeurs extrêmes allant d'un EDSS de 3 à 9. Ce score était conforme à celui l'étude de Ahniba à Fès à 4.9<sup>53</sup>, et de Durozard à 4.5<sup>54</sup>, ainsi que de Naegelin à 6.25<sup>51</sup>. Cependant, il était supérieur à celui de Torgauten à 1.5 avec des valeurs extrêmes allant de 0 à 7.5<sup>55</sup>.





**Figure 22.** Evaluation du handicap selon l'échelle EDSS.

#### **IV. Profil paracliniques :**

##### **1. L'IRM :**

C'est l'examen de première intention devant la suspicion de sclérose en plaques. C'est de loin l'examen le plus sensible et le plus prédictif. Il doit être réalisé sur une machine d'au moins 1 Tesla et comporter au minimum les séquences suivantes : T1, FLAIR, T2 double écho, T1 réalisée 5 minutes après injection d'une simple dose de gadolinium. L'IRM médullaire est systématique <sup>56</sup>.

L'IRM peut aider au diagnostic en montrant une dissémination dans le temps et dans l'espace selon (les Critères McDonald de dissémination temporel (Annexe 5)) des lésions inflammatoires du système nerveux central. Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'une IRM du névraxe au moment du diagnostic.

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

Selon Durozard, **72 %** des patients présentaient des lésions rehaussées après injection de gadolinium lors de l'IRM réalisée avant l'introduction du traitement de fond, selon Taugauten, 58 sur 365 patients (**15.89 %**) avaient des lésions prenant le contraste lors de l'IRM réalisée avant l'introduction du traitement de fond<sup>54,55</sup>.

Dans l'étude de Salzer, une prise de contraste a été notée chez **26.2 %** des patients avant le début du traitement du fond. Ces résultats se diffèrent un peu de nos résultats concernant la prise de contraste de lésions<sup>57</sup>.

L'IRM des patients inclus dans notre sous-groupe avait objectivé une charge lésionnelle importante dans **76.9 %** des cas (20) et moyenne dans **23.1 %** des cas (6), avec une localisation des lésions en sus-tentorielle présente chez **92.3 %** cas (24 des cas), suivie de la localisation sous-tentorielle chez **73.1 %** des cas (19). Enfin la localisation des lésions au niveau de la moelle épinière était présente dans **57.7 %** des cas (15). L'atrophie cérébrale a été notée chez **46 %** des cas (12). La prise de contraste des lésions a été noté dans **57.7 %** cas (15).

## **2. Ponction lombaire et étude du LCR :**

La ponction lombaire constituait un critère essentiel de diagnostic biologique selon Poser. Son apport est moindre dans les critères récents (dans les formes primaires-progressives, ou pour prouver le caractère inflammatoire des troubles dans les tableaux peu typiques). Elle n'est plus obligatoire lorsque la dissémination temporelle et spatiale est démontrée. Les paramètres admis dans les différents critères sont la présence de bandes oligoclonales (BOC) d'immunoglobuline G (IgG) détectées par isoélectrofocalisation ou par l'augmentation de l'index IgG (rapport des quotients IgG LCR /sérum sur albumine LCR /sérum > 0,7) qui témoigne de la synthèse intrathécale d'IgG. L'isoélectrofocalisation est recommandée. L'immunofixation est moins sensible<sup>54</sup>.

**92.3 %** de nos patients ont bénéficié d'une ponction lombaire avec l'étude cytochimique qui a été pathologique chez seulement 3 patients soit un pourcentage **11.5 %**. Alors que l'immunoélectrophorèse des protéines plasmatique a été faite chez 22 patients, soit **84.6 %** des cas. Chez 13 patients (soit **50 %** des cas) l'immunoélectrophorèse des protéines Plasmatique a révélé la présence d'une réaction inflammatoire intrathécale (présence de bandes oligoclonales (BOC)), et chez 9 patients (soit **34.6 %** des cas), elle était normale. 4 patients (soit **15 %** des cas) avaient refusé la réalisation de la ponction lombaire.

### **3. Potentiels évoqués visuels :**

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

Les potentiels évoqués visuels (PEV) ont été réalisés chez 4/26 patients, des anomalies ont été retrouvées dans **15.4 %** des cas à type de démyélinisation et d'allongement de P100. Ce qui est largement inférieur aux valeurs retrouvées dans la littérature, **67 %** selon Hess et Ravnborg, **70%** selon Rossini et **85 %** selon Schumacher<sup>49,58,59</sup> et <sup>60</sup>.

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

## **V.Profil Thérapeutique :**

### **1. Traitement de la poussée :**

Ce traitement associe principalement repos et corticoïdes.

Les cures de Méthylprednisolone Solumedrol® à fortes doses en constituent le traitement de choix à la dose de 500 mg à 1g, pendant 3 à 5 jours. Ce traitement est bien toléré et améliore

rapidement les patients avec une réduction de la durée des poussées et des déficits, mais sans effet sur la progression de la maladie.

La corticothérapie per os n'est pas recommandée et le relai per os reste l'objet de discussion. Les poussées pauci symptomatiques ou très rapidement régressives peuvent ne pas être traitées <sup>61</sup>. Tous nos patients avaient bénéficié de bolus de méthylprednisolone.

## **2. Traitement de fond proposé pour la sclérose en plaques agressive**

Actuellement, sept traitements agressifs de la SEP agressive sont approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) américaine. Il est impossible de comparer les résultats des études de phase 3 entre ces médicaments en raison des différences dans la conception des études, les traitements du bras de comparaison, les mesures des résultats, les critères d'inclusion et les caractéristiques de base des patients<sup>9</sup>.

L'objectif du traitement de la SEP agressive est de minimiser l'accumulation de handicaps irréversibles et, à terme, de ralentir ou d'arrêter la progression de la maladie, minimisant ainsi les handicaps à long terme et préservant une bonne qualité de vie.

### **2.1. Traitement de deuxième ligne :**

Deux molécules sont reconnues comme ayant une efficacité suffisante et un profil de tolérance favorable pour être proposées en deuxième intention lors d'une SEP en général : le Natalizumab et le Fingolimod. Alors que ces mêmes molécules ont été reconnue par la Haute Autorité de Santé française comme des molécules indiquées en première intention dans les formes « très agressives de SEP »

#### **a. Natalizumab (Tysabri®)**

Le natalizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie à la sous unité  $\alpha 4$  de deux molécules d'adhésion de type intégrine,  $\alpha 4 \beta 1$  et  $\alpha 4 \beta 7$ . Des sous classes IgG4. Il ne fixe

pas le complément et ne lyse pas les cellules. Le natalizumab, en se liant à la sous-unité  $\alpha_4$ , empêche le leucocyte d'adhérer à la cellule de l'endothélium, bloquant ainsi sa sortie de la circulation sanguine, ce que permet au natalizumab d'empêcher les leucocytes de pénétrer dans le SNC<sup>9</sup>.

Le natalizumab a été approuvé par la FDA en 2004 pour les formes récurrentes de la SEP sur la base des résultats de l'étude AFFIRM (Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis), qui a comparé le médicament à un placebo, et de l'étude SENTINEL (Safety and Efficacy of Natalizumab in Combination With Interferon Beta-1a in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis), qui a comparé le médicament à un interféron bêta-1a hebdomadaire.

Une méta-analyse en réseau de la fondation Cochrane, publiée en 2015, comparant le Natalizumab, le Fingolimod, l'Alemtuzumab et la Mitoxantrone aux traitements de première ligne de la SEP concluait que ces 4 traitements surclassaient les autres en termes de prévention de la survenue de poussées. Concernant la prévention du handicap, le Natalizumab était le plus efficace<sup>62</sup>.

Une autre étude en milieu hospitalier a également démontré que le natalizumab était supérieur au fingolimod pour ce qui est de la régression du handicap et de la NEDA à 2 ans. La proportion de patients atteints de NEDA-3 était plus importante pour le natalizumab que pour le fingolimod lors d'une étude.

Le natalizumab est administré à la dose de 300 mg IV toutes les 4 semaines.

**Tableau XIV : Récapitulatif du Natalizumab<sup>63</sup>.**

NATALIZUMAB (TYSABRI®)	
<p><b>Indications</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SEP RR très active malgré un traitement de fond bien conduit à partir de l'âge de 18 ans</li> <li>d'emblée pour SEP rémittente si au moins 2 poussées sévères dans l'année associées à 1 ou plusieurs lésions prenant le gadolinium ou augmentation de la charge lésionnelle T2 à partir de l'âge de 18 ans</li> </ul> <p><b>Posologie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Une perfusion IV (300 mg en 1h) ou une injection SC (2 fois 150 mg en 2 zones) toutes les 4 semaines en HDJ ou en HAD</li> <li>L'injection est suivie d'1 heure de surveillance les 6 premiers mois</li> </ul> <p><b>Principales contre-indications</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Antécédent d'immunosuppression ou d'infections opportunistes.</li> <li>Cancer évolutif.</li> <li>Hypersensibilité au Natalizumab ou à l'un des excipients.</li> </ul>	<p><b>Bilan pré-thérapeutique spécifique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sérologie JC virus</li> <li>IRM encéphalique de moins de 3 mois.</li> <li>Sérologies VHB, VHC, VZV, VIH, QuantIFERON® à discuter selon le terrain</li> <li>NFP, numération Lymphocytes B et T, CD4/CDS, dosage pondéral des IgG</li> <li>ASAT, ALAT</li> </ul> <p><b>Surveillance spécifique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>En cas de sérologie JC négative</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sérologie JC tous les 6 mois</li> <li>IRM encéphalique annuelle</li> </ul> </li> <li><b>En cas de sérologie JC positive et selon l'index, discuter de la poursuite du Natalizumab et des modalités de surveillance (Fréquence des IRM et des sérologies JC).</b></li> <li>Recherche d'anticorps anti-Natalizumab en cas de réaction liée à la perfusion ou d'inefficacité du traitement</li> </ul>
<p><b>Grossesse et allaitement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Le traitement par Natalizumab peut être poursuivi jusqu'au diagnostic de grossesse.</li> <li>Il est recommandé de discuter de la poursuite ou non du traitement pendant la grossesse en réunion de concertation.</li> <li>L'espacement des doses peut être discuté au cours de la grossesse.</li> <li>Le traitement par Natalizumab peut être poursuivi au cours des deux premiers trimestres de la grossesse.</li> <li>La poursuite ou reprise du Natalizumab au cours du troisième trimestre de la grossesse peut être discutée quand la sévérité de la pathologie le justifie.</li> <li>En cas d'arrêt du traitement, il est recommandé de reprendre au plus tôt le Natalizumab après l'accouchement.</li> <li>L'allaitement peut être envisagé chez les patientes traitées par Natalizumab.</li> </ul>	<p><b>Vaccinations : mesures avant de débiter le Natalizumab</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Calendrier vaccinal de la population générale</li> <li>Calendrier vaccinal des patients immunodéprimés (en particulier grippe annuelle et pneumocoque, DTP tous les 10 ans, VZV et VHB si séronégatif, Covid tous les 6 mois).</li> <li>Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués (VZV, ROR, fièvre jaune.). Si nécessaire, schéma vaccinal complet 4 semaines avant le début du traitement pour vaccins ROR, fièvre jaune, 6 semaines avant le début du traitement pour vaccin VZV.</li> </ul>
<p><b>Switch vers le Natalizumab</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Acétate de glatiramer et Interféron β : Pas de fenêtre thérapeutique si bilan pré-thérapeutique normal.</li> <li>Diméthyle fumarate : quand le taux de Lc normalisé (<math>\geq 1000/\text{mm}^3</math>) sauf exception à discuter en RCP/CRC-SEP (<math>\geq 800/\text{mm}^3</math>).</li> <li>Térfunonimide : Après procédure d'élimination accélérée.</li> <li>Fingolimod : Si bilan pré-thérapeutique normal ou délai d'1 mois</li> <li>Ocrélizumab : Délai de 3 mois.</li> <li>Mitoxantrone : Délai à discuter en RCP.</li> <li>Alemtizumab, Cladribine : En fonction de la reprise d'activité clinique ou IRM.</li> </ul>	<p><b>Switch du Natalizumab vers un autre traitement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vers un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne : Pas de fenêtre thérapeutique.</li> <li>Vers un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne : Délai de 1 mois.</li> <li><b>Mise en garde - Information</b></li> <li>A l'arrêt du traitement : risque d'effet rebond avec reprise d'une activité de la maladie <ul style="list-style-type: none"> <li>Relais précoce par un autre traitement de fond.</li> <li>Surveillance IRM et clinique à 3 et 6 mois après la dernière injection (risque de LEMP post arrêt) si sérologie JC positive.</li> </ul> </li> </ul>

### a.1. Les effets indésirable courants du natalizumab

L'effet indésirable le plus grave du natalizumab est la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). La LEMP est une infection des oligodendrocytes par le virus JC. Cependant, la LEMP s'aggrave lentement en quelques semaines, alors que la plupart des symptômes de la SEP s'aggravent en quelques jours (pour les exacerbations aiguës) ou en quelques mois (pour les formes progressives de la SEP). La suspicion de LEMP est diagnostiquée par IRM et confirmée par un test ultrasensible de réaction en chaîne de la polymérase (PCR) sur le LCR pour le virus JC

Le risque de LEMP pour les patients sous natalizumab est estimé à l'aide de trois facteurs : la durée du traitement par natalizumab, les médicaments immunosuppresseurs antérieurs et l'indice d'anticorps du virus JC. De rares cas sont survenus chez des patients sans anticorps au

virus JC. Certains ont préconisé d'étendre les intervalles d'administration de 6 à 8 semaines chez les patients à haut risque, mais cela reste controversé. Un effet rebond peut se produire à l'arrêt du natalizumab, en particulier 3 à 6 mois après la dernière dose. Jusqu' à **27.9 %** des patients présentent un effet rebond. Exacerbations dans les 6 mois, et **37 %** d'entre elles sont sévères, le score EDSS médian de départ étant de 3,0 (handicap modéré) et passant à 6,0 (nécessitant une canne). L'effet rebond peut être minimisé en commençant un autre traitement modificateur de la maladie avant la période de rebond de 3 à 6 mois. Beaucoup préconisent de commencer un autre traitement de fond environ 4 semaines après la dernière dose de natalizumab.

Avant de commencer le natalizumab, il faut effectuer des tests de la fonction hépatique, un indice d'anticorps anti-JC et une IRM cérébrale (pour comparaison si de nouveaux symptômes de LEMP apparaissent). Pendant le traitement, il faut obtenir un indice d'anticorps du virus JC tous les 6 mois<sup>9</sup>.

**Tableau XV : Effets indésirables importants du Natalizumab<sup>9</sup>.**

Effets indésirables importants du Natalizumab			
Infectieux	Malignes	Allergiques	Autres
Meningovasculite à Varicella-Zona	Mélanome	Hypersensibilité	Lésion ou défaillance du foie
Leucoencéphalopathie Multifocal Progressive	Lymphome primaire du SNC	Urticaire	Effet rebond après l'arrêt du traitement
Encéphalite et Méningite à Herpes type 1		Anaphylactique	
Aspergillose			
Infection à Mycobactérie avium intracellulaire			
Pneumonie à Candida, Pneumocystis carini			
Méningites/Fongémie cryptococcique			
Nécrose Rétinienne Aigue à Herpes			
Gastro-entérite Cryptosporidies			

### **b. Le fingolimod (Gilenya®)**

Le fingolimod se lie au récepteur de la sphingosine-1-phosphate, ce qui entraîne son internalisation et son élimination de la surface cellulaire. Il se lie à quatre des cinq récepteurs de la sphingosine-1-phosphate, mais pas au récepteur 2 de la sphingosine-1-phosphate. Ces récepteurs se trouvent sur les cellules du système immunitaire, les cellules endothéliales, les neurones, les oligodendrocytes et les astrocytes.

Le bénéfice du fingolimod est attribué à son effet sur les lymphocytes. Les lymphocytes naïfs et à mémoire centrale utilisent le récepteur de la sphingosine-1-phosphate pour sortir des ganglions lymphatiques. Sans ce récepteur, ils sont piégés dans les ganglions lymphatiques et retirés de la circulation. Les lymphocytes effecteurs et les lymphocytes mémoires effecteurs ne traversent pas les ganglions lymphatiques et restent dans la circulation. Les lymphocytes naïfs représentent environ **80 %** des lymphocytes circulants, de sorte que le fingolimod diminue le nombre absolu de lymphocytes de **80 %**. Les **20 %** restants sont des cellules effectrices. La séquestration différentielle des lymphocytes naïfs explique pourquoi les taux de leucocytes et de lymphocytes ne sont pas corrélés avec le degré d'immunosuppression ou les effets secondaires de ce médicament.

Le fingolimod a été approuvé par la FDA en 2010 pour les formes récurrentes de la SEP sur la base des résultats de l'étude FREEDOMS (FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral therapy in Multiple Sclerosis), qui a comparé le médicament à un placebo, et de l'étude TRANSFORMS (Trial Assessing Injectable Interferon Versus FTY720 Oral in Relapsing/Remitting Multiple Sclerosis), qui a comparé le médicament à l'interféron bêta1a hebdomadaire<sup>9</sup>.

Le fingolimod :

- ✓ a un effet plus important sur le taux de rechute annualisé (ARR) par rapport à l'interféron (IFN)- β1a.
- ✓ a une tendance à favoriser plus la réduction du taux de rechute annualisé (ARR) et la progression confirmée du handicap par rapport au DMF.



- ✓ Les patients sous fingolimod ont présenté une augmentation non statistiquement significative du taux de rechute annualisé (ARR) et de l'indice de masse corporelle (IMC). progression confirmée du handicap par rapport aux patients sous natalizumab.

La dose de fingolimod est de 0.5 mg/j. Le fingolimod est devenu le premier traitement modificateur de la maladie à recevoir l'approbation de la FDA chez les patients pédiatriques âgés de 10 ans ou plus. Les patients pesant plus de 40 kg (88 lb) prennent la dose pour adulte de 0.5 mg/j. Ceux qui pèsent 40 kg (88 lb) ou moins prennent 0.25 mg/j<sup>9</sup>.

**Tableau XVI : Récapitulatif du  
Fingolimod<sup>63</sup>.**

<b>FINGOLIMOD (GILENYA®)</b>	
<p><b>Indications</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SEP très active malgré ≥ 1 traitement complet et bien conduit à partir de l'âge de 10 ans</b></li> <li>• <b>SEP-RR sévère et d'évolution rapide</b> : ≥ 2 poussées invalidantes en 1 an et ≥ 1 prise de contraste ou augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 à partir de l'âge de 10 ans</li> </ul> <p><b>Posologie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adulte et enfant &gt; 40 kg : 1 gélule 0,5mg/jour</li> <li>• Enfant &lt; 40 kg (≥ 10 ans) : 1 gélule 0,25 mg/ jour</li> </ul> <p><b>Principales contre-indications</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunodéficience (traitement immunosuppresseur ou autre).</li> <li>• Infections actives sévères, infections chroniques actives (hépatite, BK) .</li> <li>• Cancers évolutif.</li> <li>• Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).</li> <li>• Dans les 6 derniers mois IDM, angor instable, AVC/AIT, insuffisance cardiaque décompensée.</li> <li>• Traitement bradycardisant; BAV II de type Mobitz II ou BAV III; QTc ≥ 500 msec.</li> </ul>	<p><b>Bilan pré-thérapeutique spécifique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NFP, ASAT, ALAT, bilirubine &lt; 6 mois +/- β-HCG.</li> <li>• <i>Sérologies</i> VZV, VHB, VHC, VIH ; QuantIFERON® à discuter selon le terrain.</li> <li>• Dépistage du cancer du col de l'utérus (HPV femmes de 25 à 65 ans).</li> <li>• ECG.</li> <li>• Examen dermato (risque de carcinome basocellulaire/mélanome).</li> <li>• Examen ophtalmo si ATCD de diabète ou uvéite (risque d'œdème maculaire).</li> <li>• IRM &lt; 3 mois (vérifier l'absence de signe de LEMP).</li> </ul>
<p><b>Vaccinations : mesures avant de débuter le Fingolimod</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Calendrier vaccinal de la population générale (vérifier HPV +++)</b></li> <li>• <b>Calendrier vaccinal des patients immunodéprimés</b> (en particulier grippe annuelle et pneumocoque, DTP tous les 10 ans, VZV et VHB si séronégatif, Covid tous les 6 mois).</li> <li>• <b>Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués</b> (VZV, ROR, fièvre jaune,). Si nécessaire, schéma vaccinal complet 4 semaines avant le début du traitement pour vaccins ROR, fièvre jaune, 6 semaines avant le début du traitement pour vaccin VZV.</li> <li>• <b>Entourage proche</b>: calendrier vaccinal population générale + grippe + VZV si séronégatif.</li> </ul>	<p><b>Surveillance spécifique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1<sup>ère</sup> prise en HDJ: pouls et TA toutes les heures pdt 6 heures puis ECG à H6.</li> <li>• NFP à M3, puis régulièrement au moins 1 fois/ an ou si signes d'infection→ Stop Fingolimod si Lc &lt; 200/mm<sup>3</sup>.</li> <li>• ASAT, ALAT, bilirubine à 1, 3, 6, 9, 12 mois puis régulièrement</li> <li>• Examen dermato annuel.</li> <li>• Fond d'œil: 3-4 mois après le début du traitement.</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Switch vers le Fingolimod</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Acétate de glatiramère et Interféron β</b> : Pas de fenêtre thérapeutique.</li> <li>• <b>Diméthyle fumarate</b> : Quand le taux de Lc (≥1000/mm<sup>3</sup>) sauf exception à discuter en RCP/CRC-SEP (≥ 800/mm<sup>3</sup>).</li> <li>• <b>Térfunomide</b> : Après procédure d'élimination accélérée.</li> <li>• <b>Natalizumab</b> : Délai de 1 mois après la dernière cure. si sérologie JC + IRM trimestrielle jusqu'à 6 mois après arrêt du natalizumab.</li> <li>• <b>Mitoxantrone</b> : Quand taux de Lc ≥ 1000/mm<sup>3</sup> et délai à discuter en RCP/CRC-SEP (3-6 mois).</li> <li>• <b>Ocrelizumab</b> : ≥ 3 mois après la dernière cure si bilan pré-thérapeutique ok; Délai à discuter en RCP/CRC-SEP (l'objectif = molécule à dose efficace à 6 mois de la dernière perfusion d'Ocrelizumab).</li> <li>• <b>Cladribine</b> : Si reprise d'activité clinique ou IRM et si bilan pré-thérapeutique OK.</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Grossesse et allaitement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Début de grossesse contre indiqué sous Fingolimod.</b></li> <li>• Stop Fingolimod <b>2 mois</b> avant arrêt contraception.</li> <li>• Début rapide d'un traitement compatible avec une grossesse en prévention d'un rebond.</li> <li>• Stop Fingolimod si grossesse + signalement pharmacovigilance.</li> <li>• L'allaitement est contre-indiqué chez les patientes traitées par Fingolimod.</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Switch du Fingolimod vers un autre traitement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Débuter un autre traitement après arrêt du Fingolimod afin de diminuer le risque de rebond.</li> <li>• <b>1<sup>ère</sup> ligne</b> : Pas de fenêtre thérapeutique si bilan pré-thérapeutique normal.</li> <li>• <b>Natalizumab ou Ocrelizumab</b> : délai d'1 mois et bilan pré-thérapeutique qui autorise l'introduction du traitement relai (le bilan pré-thérapeutique ne prend pas en compte la lymphopénie du fait du risque de rebond).</li> </ul>	

*b.1. Les effets indésirables courants du fingolimod<sup>9</sup>.*

**Tableau XVII : Effets indésirables importants du fingolimod<sup>9</sup>.**

Effets indésirables importants du fingolimod			
Infectieuses	Cardiaques	Cutanés malignes	Autres
Herpes : Encéphalites et infection disséminée, varicelle-zona, Sarcome de Kaposi	Bradycardie lors de la 1ère dose	Mélanome	Œdème Maculaire
Cryptocoque : Méningites et dissémination	Eviter les médicaments qui allongent l'intervalle QT avant la 1ère dose, y compris les anti-arythmiques de classe Ia et III	Cancer des cellules basales et Marckel	Syndrome d'encéphalopathie réversible postérieure Lésions hépatiques
Infection à Mycobactérie atypique			Lésions hépatiques
Leucoencéphalopathie multifocale progressive			Effets respiratoires

**c. Siponimod (Mayzent®)**

Comme le fingolimod, le siponimod se lie au récepteur de la sphingosine-1-phosphate, mais, contrairement au fingolimod, il ne se lie qu'aux sous-types 1 et 5.

Il a été approuvé par la FDA le 27 mars 2019 pour les formes récurrentes de SEP, y compris le syndrome cliniquement isolé, la maladie récurrente rémittente et la maladie progressive secondaire active. Cette autorisation a été accordée sur la base des résultats de l'essai EXPAND (Exploring the Efficacy and Safety of Siponimod in Patients With Secondary Progressive Multiple Sclerosis) mené auprès de patients atteints de SEP progressive secondaire<sup>9</sup>.

Les variants du cytochrome P450 métabolisent le siponimod plus lentement. Cela nécessite un test du génotype CYP2C9\*1/\*3 ou \*2/\*3 avant son initiation.

*c.1. Les effets indésirables courants*

Les effets indésirables courants du siponimod sont similaires à ceux du fingolimod.

## **2.2. Traitement de troisième ligne :**

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

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

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

### **a. Alemtuzumab (Lemtrada®)**

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé se liant au CD52. Le CD52 est exprimé sur les lymphocytes, les cellules tueuses naturelles, les monocytes et les cellules dendritiques<sup>7</sup>. La fonction du CD52 est mal comprise. L'alemtuzumab, une sous-classe d'IgG1, se lie au complément et lyse les cellules cibles. Il provoque une déplétion rapide de tous les types de lymphocytes. Les différents types de lymphocytes se rétablissent à des vitesses et des degrés différents, entraînant à long terme une augmentation des lymphocytes T régulateurs et à mémoire, une diminution des cellules TH 1 et TH 17, et des modifications des profils de cytokines. Après un traitement anti-CD52, le nombre de cellules B régulatrices augmente à 12 mois et les proportions de cellules Th1 et Th17 sont réduites.

L'alemtuzumab a été approuvé par la FDA en 2014 pour les formes récurrentes de SEP qui n'ont pas répondu de manière adéquate à deux ou plusieurs médicaments indiqués pour le traitement de la SEP. Deux études pivotales, CARE MS-I (Comparaison de l'efficacité d'Alemtuzumab et de Rebif dans la sclérose en plaques, étude 1) et CARE MS-II (Comparaison de l'efficacité d'Alemtuzumab et de Rebif dans la sclérose en plaques, étude 2) ont comparé l'alemtuzumab à l'interféron bêta-1a avec une fréquence de 3 fois par semaine. L'étude CARE MS-II comportait à l'origine un bras recevant de l'alemtuzumab à 24 mg/j, qui a été abandonné afin d'augmenter le recrutement dans les autres bras.

L'alemtuzumab a réduit l'ARR de **49 %** à **55 %** et la progression du handicap de **42 %** à 2 ans par rapport à l'interféron bêta lors d'une étude. L'alemtuzumab a démontré son efficacité et ses effets indésirables gérables chez les patients atteints de la sclérose en plaque très agressive.

La dose d'alemtuzumab est de 12 mg/j pendant 5 jours consécutifs. Un an plus tard, 12 mg/j sont administrés pendant 3 jours consécutifs. Des cures supplémentaires peuvent être administrées en cas de percée de l'activité de la maladie au moment du suivi.

#### *a.1. Les effets indésirables courants de l'alemtuzumab*

Des risques accrus d'accident vasculaire cérébral aigu lié à la perfusion et de maladie cardiovasculaire ont été récemment signalés chez les patients traités par l'alemtuzumab, ce qui limite la sélection des patients pour ce traitement.

**Tableau XVIII : Effets indésirables importants de l'alemtuzumab<sup>9</sup>.**

Effets indésirables importants de l'alemtuzumab			
Infectieux	Malignes	Auto-immunes	Autres
Dysplasie Cervical à HPV	Mélanome	Thrombocytopénie Immunitaire	Réaction à la perfusion
Infection Herpétique : HSV1 et 2, Varicelle-Zona,	Cancer de la Thyroïde	Polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique	Anaphylaxie
Tuberculose	Lymphome	Néphropathie Glomérulaire Auto-immune	Cholécystite aigue acalculée
Méningite, Encéphalite, Sepsis et Gastro-entérite à Listeria	Lymphome du tissu lymphoïde associé à la muqueuse	Arthrite Rhumatoïde, Diabète du type 1	Pneumopathie d'hypersensibilité avec Fibrose
Candidose Vaginale	Maladie de Castleman	Anémie Hémolytique et pancytopénie Auto-immune	
	Lymphome de Burkitt	Syndrome Guillain Barré	

Cependant avant de commencer le traitement par l'alemtuzumab, il faut effectuer numération globulaire complète avec différentiel, des tests de la fonction hépatique, une analyse de l'azote uréique du sang (BUN), un taux de créatinine, un titre de varicelle-zona, une analyse d'urine avec examen microscopique et un test de dérivé de protéine purifiée ou un test QuantiFERON Gold. Un examen de la peau doit également être effectué pour évaluer la présence de cancers cutanés de base, et tous les vaccins requis doivent être administrés 6 semaines ou plus avant le traitement.

Pendant le traitement, les patients doivent recevoir une prémédication à base de méthylprednisolone 1000 mg IV avant chacun des 3 premiers jours de la série, un antihistaminique (cétirizine 10 mg par voie orale plus diphénhydramine 50 mg IV) et un antipyrétique (acétaminophène 500 mg) et recevoir de l'acyclovir 400 mg à 800 mg 2 fois par jour<sup>9,7</sup>. L'acyclovir doit être poursuivi pendant 2 mois ou jusqu'à ce que le nombre de

lymphocytes CD4 soit égal ou supérieur à 200 cellules/mm<sup>3</sup>, la durée la plus longue étant retenue.

Après le traitement, une numération globulaire complète avec différentiel, un taux de créatinine et une analyse d'urine avec examen microscopique doivent être effectués tous les mois jusqu'à 48 mois après la dernière dose d'alemtuzumab. Un test de la fonction thyroïdienne, incluant la mesure de l'hormone thyroïdienne (TSH), et un examen des nodules thyroïdiens, doivent être effectués tous les 3 mois jusqu'à 48 mois après la dernière dose. Un examen dermatologique et un test de dépistage du virus du papillome humain chez les femmes (test de Papanicolaou [frottis]) doivent être effectués chaque année<sup>9</sup>.

#### **b. Mitoxantrone (Elsep®)**

La mitoxantrone, un agent de chimiothérapie à base d'anthracène, s'intercale dans l'ADN et bloque la topoisomérase de type II. Cela perturbe la réplication de l'ADN, provoque des cassures des brins d'ADN et inhibe la réparation de l'ADN. Elle est rarement utilisée aujourd'hui aux États-Unis en raison de sa toxicité, principalement la cardiotoxicité et la leucémie myéloïde aiguë et de la disponibilité de médicaments alternatifs plus sûrs<sup>7</sup>.

Cette anthracycline a non seulement supprimé l'activité IRM et réduit les rechutes cliniques, mais elle a également eu un effet mesurable sur le ralentissement de la progression lors d'une étude. La mitoxantrone est le seul médicament immunosuppresseur officiellement approuvé pour l'évolution de la SEP.

Le 29 octobre 2003, la mitoxantrone a été approuvée par l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) pour son utilisation dans les formes agressives de la sclérose en plaques (SEP).

Dans le cas de sclérose en plaques agressive, la mitoxantrone (20 mg IV) utilisée en cure mensuelle pendant 6 mois réduit fortement la fréquence des poussées, l'apparition de nouvelles lésions sur l'IRM et la progression des handicaps.

Aucun rebond de la maladie n'a été observé un an après l'arrêt du traitement. Ce bénéfice semble se poursuivre jusqu'à 4 ans après l'arrêt de la mitoxantrone chez les patients qui, de plus, ont reçu un traitement de relais après la mitoxantrone (immunomodulateur ou autre immunosuppresseur).

Son risque d'effets secondaires graves doit cependant inciter à la prudence et réserver son indication aux critères retenus dans l'AMM, après une information claire et complète du patient, et en proposant le suivi clinique, biologique et échocardiographique recommandé par l'AFSSAPS.

**Tableau XIX : Récapitulatif de la mitoxantrone<sup>63</sup>.**

<b>MITOXANTRONE (ELSEP®, NOVANTRONE®)</b>	
<p><b>Indications</b></p> <p><b>Formes agressives de SEP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 2 poussées avec séquelles dans l'année et ≥ 1 lésion active en IRM.</li> <li>• ou progression rapide du handicap et ≥ 1 lésion active en IRM.</li> </ul> <p><b>Posologie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3-6 cures mensuelles à 12 mg/m<sup>2</sup>; dose cumulée max 72 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ul> <p><b>Principales contre-indications</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient immunodéprimé / Lc &lt; 900 /mm<sup>3</sup>.</li> <li>• Affection maligne évolutive /hémopathie.</li> <li>• Infection active aiguë ou chronique.</li> <li>• Insuffisance hépatique sévère.</li> <li>• Cardiopathie/ FEVG &lt; 50%.</li> </ul>	<p><b>Bilan pré-thérapeutique spécifique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NFP, ionogramme, urée, créatinine, ASAT,ALAT, CRP.</li> <li>• Sérologies VZV, VHB, VHC, VIH.</li> <li>• ECG et Echographie cardiaque (FEVG est &gt; 50%).</li> <li>• Si point d'appel infectieux clinique → bilan orienté (état dentaire, toux...).</li> <li>• Proposer une cryopréservation d'ovocytes si approprié.</li> </ul> <p><b>Surveillance spécifique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECG, BU +/- ECBU, βHCG avant chaque cure</li> <li>• NFP 10 jours après chaque cure et dans les 5 jours précédant la suivante <ul style="list-style-type: none"> <li>→ <b>NFP normale à J5 et neutropénie à J10</b></li> <li>PNn ≥ 500 → Mitoxantrone 20mg</li> <li>PNn &lt; 500 → Mitoxantrone 10 mg</li> <li>→ <b>NFP anormale à J-5</b></li> <li>Leucopénie &lt; 2000/mm<sup>3</sup> → reporter la cure</li> <li>Neutropénie &lt; &lt; 1500/mm<sup>3</sup> → reporter la cure</li> </ul> </li> <li>• Echographie cardiaque à M6 puis annuelle pendant 5 ans.</li> <li>• NFP tous les 3 mois pendant 5 ans.</li> </ul>
<p><b>Vaccinations : mesures avant de débiter la Mitoxantrone</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Calendrier vaccinal de la population générale</b></li> <li>• <b>Calendrier vaccinal des patients immunodéprimés</b> (en particulier grippe annuelle et pneumocoque, DTP tous les 10 ans, VZV et VHB si séronégatif, Covid tous les 6 mois).</li> <li>• <b>Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués</b> (VZV, ROR, fièvre jaune.). Si nécessaire, schéma vaccinal complet 4 semaines avant le début du traitement pour vaccins ROR, fièvre jaune, 6 semaines avant le début du traitement pour vaccin VZV.</li> <li>• <b>Entourage proche:</b> calendrier vaccinal population générale + grippe + VZV si séronégatif.</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Grossesse et allaitement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Début de <b>grossesse et allaitement contre indiqués</b> sous Mitoxantrone.</li> <li>• <b>Contraception efficace</b> pdt traitement et <b>jusqu'à 6 mois après dernière cure.</b></li> <li>• Que le patient soit une femme ou un homme, pas de conception pdt le traitement et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement.</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Switch vers la Mitoxantrone</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Acétate de glatiramère et Interféron β</b> : Pas de fenêtre thérapeutique.</li> <li>• <b>Térfunomide</b> : Après procédure d'élimination accélérée.</li> <li>• <b>Fingolimod et Diméthyle fumarate, Natalizumab, Ocrelizumab</b> : Délai / taux de Lc à discuter en RCP/CRC-SEP.</li> <li>• <b>Cladribine</b> : Si reprise d'activité clinique ou IRM et si bilan bila pré-thérapeutique OK.</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Switch de la Mitoxantrone vers un autre traitement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>1<sup>ère</sup> ligne</b> : Délai de 0 à 3 mois après la dernière cure si bilan pré-thérapeutique ok.</li> <li>• <b>2<sup>ème</sup> ligne</b> : Délai de 3 à 6 mois après la dernière cure à discuter en RCP/CRC-SEP.</li> </ul>

Les effets secondaires justifient le fait que ce médicament soit réservé aux formes agressives de SEP. La toxicité cardiaque limite la durée de prescription ainsi que la dose maximale utilisable, imposant une surveillance rigoureuse par échocardiographie. Sa toxicité hématologique, imprévisible, peut être redoutable (risque de leucémie tardive). Le rapport du bénéfice au risque devra être discuté avec le patient et une surveillance échocardiographique

annuelle et une numération formule sanguine trimestrielle doivent être poursuivies pendant les 5 années après l'arrêt de la mitoxantrone. La prescription de mitoxantrone est réservée aux neurologues des services spécialisés en neurologie<sup>8,9</sup>

### **2.3. Traitements prometteurs :**

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

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

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

#### **a. Cladribine (Mavenclad®)**

La cladribine, un analogue de la purine, est métabolisé en sa forme active et concentrée dans les lymphocytes et les monocytes, mais pas dans les autres cellules. Les cassures de l'ADN simple brin ne peuvent pas être réparées, ce qui entraîne finalement la mort cellulaire. La demande de la FDA pour la cladribine a été retirée en 2011 en raison de problèmes de malignité<sup>9</sup>.

Des données supplémentaires étant désormais disponibles, la cladribine a été approuvée par la FDA le 29 mars 2019. L'approbation était basée sur les résultats de l'étude CLARITY (A Safety and Efficacy Study of Oral Cladribine in Subjects With Relapsing/Remitting Multiple Sclerosis [RRMS]) qui a comparé la cladribine à un placebo chez des patients atteints de sclérose en plaques de type récurrent-rémittent. L'étude ORACLE MS (Oral Cladribine dans la sclérose en plaques précoce) a évalué la cladribine chez les personnes présentant un syndrome cliniquement



isolé, mais les effets secondaires ont empêché l'approbation de la FDA pour cette indication. La cladribine est approuvée pour la maladie récurrente-rémittente et la maladie progressive secondaire active chez les personnes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un autre médicament ou qui ne peuvent pas le tolérer.

La dose de cladribine est de 1.75 mg/kg par an, prise à raison de 10 mg/j à 20 mg/j pendant 4 à 5 jours en semaine 1 et en semaine 5. La dose est répétée 1 an plus tard. Aucun traitement n'est administré au cours des années 3 et 4. Les comprimés oraux sont de 10 mg.

Dans l'essai clinique randomisé CLARITY et son extension, la cladribine à 3.5mg/kg de poids corporel s'est avérée supérieure au placebo et a réduit le taux de rechute, la progression du handicap et l'activité de l'IRM. La sécurité de la cladribine semble élevée, mais son efficacité à long terme n'a pas été prouvée<sup>9</sup>.

**Tableau XX : Récapitulatif de la Cladribine (Mavenclad®)<sup>63</sup>.**

<b>CLADRIBINE (MAVENCLAD®)</b>	
<p><b>Indications</b> SEP RR à partir de l'âge de 18 ans et active définie par des paramètres cliniques ou IRM :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sous autre(s) traitement(s) de fond : 1 poussée dans l'année précédente et ≥ 1 lésion Gd+ T1 ou ≥ 9 lésions T2</li> <li>Ou ≥ 2 poussées dans l'année précédente</li> </ul> <p><b>Validation par un CRC/RCP</b></p> <p><b>Posologie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2 cycles à 1 an d'intervalle.</li> <li>Posologie en fonction du poids : 1,75 mg/kg/an pendant 2 ans = 3,5 mg/kg.</li> <li>Chaque cycle = 1 à 2 cp/j pdt 4 à 5 jours puis idem 28 jours + tard .</li> <li>Aucun traitement relai en l'absence d' activité inflammatoire.</li> </ul> <p><b>Principales contre-indications</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patient immunodéprimé / Lc &lt; 1000 /mm<sup>3</sup></li> <li>Affection maligne évolutive.</li> <li>Infection chronique active (BK ou hépatite) / VIH/ LEMP.</li> <li>Insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance créatinine &lt;60 ml/min).</li> <li>ATCD de troubles hépatiques/toxicité médicamenteuse hépatique</li> </ul>	<p><b>Bilan pré-thérapeutique spécifique</b> à vérifier avant chaque cycle</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>NFP, urée, créatinine, ASAT, ALAT, phosphatase alcaline, bilirubine totale. Lymphocytes avant cycle 1 &lt; 1000/mm<sup>3</sup> → Cladribine contre-indiquée</li> <li>Lymphocytes avant cycle 2 ≤ 800/mm<sup>3</sup> → décaler 2<sup>ème</sup> cycle</li> <li>Clairance créatinine ≥ 60 ml/min</li> <li>Sérologies VHB, VHC, VZV, VIH, QuantIFERON®</li> <li>βHCG.</li> </ul> <p><b>Surveillance spécifique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>NFP, ASAT, ALAT, phosphatase alcaline, bilirubine totale : 2 mois et 6 mois après le début de chaque cycle.</li> <li>Lymphocytes ≤ 500/mm<sup>3</sup> → rapprocher surveillance bio + clinique (zona)</li> <li>Lymphocytes ≤ 200/mm<sup>3</sup> → valaciclovir 500 mg /j jusqu'à Lc &gt; 200/mm<sup>3</sup></li> <li>Si bilan hépatique perturbé, rapprocher surveillance biologique et clinique.</li> </ul>
<p><b>Vaccinations : mesures avant de débuter la cladribine</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Calendrier vaccinal de la population générale</li> <li>Calendrier vaccinal des patients immunodéprimés (en particulier grippe annuelle et pneumocoque, DTP tous les 10 ans, VZV et VHB si séronégatif, Covid tous les 6 mois).</li> <li>Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués (VZV, ROR, fièvre jaune,). Si nécessaire, schéma vaccinal complet 4 semaines avant le début du traitement pour vaccins ROR, fièvre jaune, 6 semaines avant le début du traitement pour vaccin VZV.</li> <li>Entourage proche: calendrier vaccinal population générale + grippe + VZV si séronégatif.</li> </ul>	<p><b>Grossesse et allaitement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Début de grossesse et allaitement contre indiqués sous Cladribine.</li> <li>Que le patient soit une femme ou un homme, pas de conception pdt le traitement et jusqu'à 6 mois après dernier cp.</li> </ul> <p><b>Switch vers la Cladribine</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Indication à valider par CRC-SEP/RCP.</li> <li>Acétate de glatiramère et Interféron β : Pas de fenêtre thérapeutique.</li> <li>Fingolimod et Diméthyle fumarate : NFS toutes les 1 à 2 semaines après arrêt jusqu'à obtenir un taux de Lc ≥ 1000/mm<sup>3</sup>.</li> <li>Térfunomide : Après procédure d'élimination accélérée.</li> <li>Natalizumab, Ocrelizumab, Mitoxantrone: délai à discuter en RCP/CRC-SEP.</li> </ul> <p><b>Switch de la Cladribine vers un autre traitement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nouveau traitement (1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne) quand une activité clinique ou IRM réapparaîtra (IRM annuelle) et si bilan pré-thérapeutique ok.</li> </ul>

*a.1. Les effets indésirables courants cladribine*

**Tableau XXI: Effets indésirables importants de la cladribine<sup>9</sup>.**

Effets indésirables importants de la cladribine		
Infectieuses	Hématologiques	Autres
Varicelle-Zona	Lymphopénie	Alopécie
Leucoencéphalopathie Multifocal Progressive	Neutropénie	Eruption Maligne
Réactivation d'une Hépatite B et C		Insuffisance cardiaque aigue
Réactivation d'une tuberculose		Tumeurs Malignes
		Myocardite

**b. Daclizumab (Zinbryta®)**

Le daclizumab a reçu l'approbation de la FDA en 2016 mais a été volontairement retiré du marché en mars 2018 en raison d'encéphalites/méningo-encéphalites inflammatoires, dont certaines étaient éosinophiles.

**c. Ocrelizumab (Ocrevus®)**

L'ocrelizumab, un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le CD20, une sous-classe d'IgG1 qui fixe le complément et lyse les cellules.

La fonction du CD20 est incertaine, mais il est présent de manière prédominante sur les cellules B. Il n'est pas exprimé sur les cellules souches, les cellules pro-B précoces et les plasmocytes. Comme les plasmocytes sont épargnés, les taux d'anticorps sont peu affectés.

On suppose que le mécanisme d'action de l'ocrelizumab est lié au rôle des lymphocytes B dans la présentation des antigènes à l'organisme. Un petit sous-ensemble de cellules T possède le CD20, mais leur fonction n'est pas claire.

L'ocrelizumab a été approuvé par la FDA en 2017 pour la SEP récurrente sur la base du résultat des études OPERA (A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Comparison to Interferon  $\beta$ -1a in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis) I et OPERA II, qui ont

comparé le médicament à l'interféron bêta-1a avec une fréquence de 3 fois par semaine. Il est également approuvé par la FDA pour la SEP progressive primaire sur la base des résultats de l'étude ORATORIO (A Study of Ocrelizumab in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis), qui a comparé le médicament à un placebo. L'ocrelizumab a montré une réduction relative de **46 %** du taux de rechute annualisé (ARR) et une réduction de **40 %** du risque de progression du handicap par rapport à l'interféron bêta-1a chez les patients atteints de RRMS. L'ocrelizumab est administré par voie intraveineuse. Le premier traitement consiste en deux doses de 300 mg, administrées à 2 semaines d'intervalle ; les traitements suivants consistent en 600 mg administrés tous les 6 mois<sup>9</sup>.

**Tableau XXII : Récapitulatif des Anticorps Anti-CD20 (Ocrevus)<sup>63</sup>,**

ANTICORPS ANTI-CD20	
<p><b>Indications</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocrelizumab (OCREVUS®): SEP active quelque soit la forme à partir de l'âge de 18 ans</li> <li>• Ofatumumab (KESIMPTA®): SEP RR ou SP active à partir de l'âge de 18 ans</li> <li>• Rituximab (MABTHERA® ou biosimilaire) : hors AMM</li> </ul> <p><b>Posologie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OCREVUS®: 300 mg IV J1, J15 puis 600 mg IV tous les 6 mois</li> <li>• KESIMPTA®: 20 mg en SC à J0, J7, J14, J28 et toutes les 4 semaines</li> <li>• Rituximab: 1g IV J1 et J15 puis 1 g IV tous les 6 mois</li> </ul> <p><b>Principales contre-indications</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infections active/hépatite B active.</li> <li>• Déficit immunitaire sévère.</li> <li>• Pathologie maligne active.</li> </ul>	<p><b>Bilan pré-thérapeutique spécifique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NFP, ASAT, ALAT</li> <li>• Sérologie VHB, VHC, VIH, ROR, VZV</li> <li>• Dosage pondéral des Ig, QuantiFERON® à discuter selon le terrain</li> </ul> <p><b>Surveillance spécifique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NFP, dosage pondéral des Ig tous les 6 mois <ul style="list-style-type: none"> <li>• En cas d'hypo-IgG, discussion de l'indication de supplémentation en IgG IV.</li> </ul> </li> <li>• <b>Si hépatite B connue guérie, se rapprocher du gastro-entérologue</b> pour surveillance spécifique et rapprochée voire traitement antiviral associé.</li> </ul>
<p><b>Vaccinations : mesures avant de débuter un Anti-CD20</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Calendrier vaccinal de la population générale (vérifier HPV +++)</li> <li>• Calendrier vaccinal des patients immunodéprimés (en particulier grippe annuelle et pneumocoque, DTP tous les 10 ans, VZV et VHB si séronégatif, Covid tous les 6 mois).</li> <li>• <b>Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués</b> (VZV, ROR, fièvre jaune,). Si nécessaire, schéma vaccinal complet 4 semaines avant le début du traitement pour vaccins ROR, fièvre jaune, 6 semaines avant le début du traitement pour vaccin VZV.</li> <li>• <b>Entourage proche:</b> calendrier vaccinal population générale + grippe + VZV si séronégatif.</li> </ul>	<p><b>Grossesse et allaitement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Il est possible de concilier un traitement par Anti-CD20 avec un projet de grossesse.</li> <li>• Un délai d'au moins 2 mois est nécessaire entre la dernière injection d'anti-CD20 (Ocrelizumab ou Rituximab) et l'arrêt de la contraception. <b>Ce délai est de 6 mois pour l'Ofatumumab.</b></li> <li>• Un espacement des perfusions peut s'envisager pour allonger la période de conception.</li> <li>• <b>L'administration exceptionnelle d'Anti-CD20 au cours de la grossesse</b> peut être discutée en RCP si le contrôle de la SEP le nécessite en l'absence d'alternative thérapeutique satisfaisante.</li> <li>• <b>L'allaitement</b> peut être envisagé sous Anti-CD20 sauf pour l'Ofatumumab.</li> </ul>
<p><b>Switch vers un Anti-CD20</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Acétate de glatiramé et Interféron β</b> : Pas de fenêtre thérapeutique si bilan pré-thérapeutique normal.</li> <li>• <b>Fingolimod</b>: Délai de 1 mois et/ou bilan pré-thérapeutique normal.</li> <li>• <b>Térfiflunomide</b> : Après procédure d'élimination accélérée et bilan pré-thérapeutique normal.</li> <li>• Diméthyle fumarate: taux de Lc <math>\geq 800/mm^3</math> (à discuter en RCP/CRC-SEP).</li> <li>• <b>Natalizumab</b> : Délai de 1 mois et bilan pré-thérapeutique normal.</li> <li>• <b>Mitoxantrone</b> : Délai de 3 à 6 mois ou quand taux de Lc <math>\geq 1000/mm^3</math> (à discuter en RCP/CRC-SEP).</li> <li>• <b>Cladribine</b> : Si reprise d'activité clinique ou IRM et si bilan pré-thérapeutique normal.</li> </ul>	<p><b>Switch d'un Anti-CD20 vers un autre traitement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Délai de 3 mois et bilan pré-thérapeutique normal.</li> <li>• Discussion d'un délai plus court en RCP/CRC-SEP si besoin.</li> </ul>

*c.1. Les effets indésirables courants de l'ocrelizumab :*

**Tableau XXIII : Effets indésirables importants de l'ocrelizumab<sup>9</sup>.**

Effets indésirables importants de l'ocrelizumab		
Infectieuse	Malignes	Autres
Herpes : varicelle-Zona, pasteurella, herpes 1 et 2	Cancer du Sein	Réaction à la perfusion
Hypogammaglobulinémie		
Infections respiratoire basse/haute		
Leucoencéphalopathie Multifocal Progressive		
Réactivation d'une Hépatite B		

Avant de commencer l'ocrelizumab, obtenir une sérologie de l'hépatite B.

Bien que cela ne soit pas obligatoire, certains obtiennent les titres du virus varicelle-zona et les niveaux d'Ig<sup>9</sup>.

**d. Les thérapies expérimentales et hors AMM**

Outre les thérapies approuvées par la FDA, plusieurs médicaments ont été utilisés de manière non autorisée chez les patients atteints de SEP agressive. Il s'agit notamment du cyclophosphamide, rituximab, et une thérapie immunosuppressive à haute dose suivie d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

*d.1. Cyclophosphamide (Endoxan®)*

La cyclophosphamide, un agent alkylant à base de moutarde azotée, réticule l'ADN, entraînant une apoptose indépendante du cycle cellulaire. L'aldéhydealdéshydrogénase, qui catabolise le médicament, est présente dans la plupart des cellules, y compris les cellules souches de la moelle osseuse. Cela permet à la moelle de récupérer, même après de fortes doses. Il s'agit d'un large suppresseur des cellules immunitaires et de leurs cytokines. Les études sur la cyclophosphamide dans la SEP sont relativement peu nombreuses. Certaines suggèrent

des résultats très positifs, en particulier dans les stades précoces de la maladie, tandis que d'autres suggèrent peu des effets à long terme. Un protocole à haute dose a également été proposé<sup>9,7</sup>.

Le cyclophosphamide a la particularité d'agir à la fois sur la réponse immunitaire à médiation cellulaire et humorale par ses effets sur les lymphocytes T (naïfs) et B. En outre, il a été prouvé qu'il pénètre dans le système nerveux central et qu'il traverse efficacement la barrière hémato-encéphalique et le parenchyme cérébral.

Le cyclophosphamide est donc un médicament efficace pour éliminer le système immunitaire, en particulier les cellules autoréactives, tout en laissant les précurseurs hématopoïétiques intacts.

En cas de rechute de la maladie ou de toxicité médicamenteuse sous cyclophosphamide, les anticorps monoclonaux anti-CD20 pourraient constituer une option thérapeutique valable.

La cyclophosphamide est généralement dosée comme suit : Induction : 600 mg/m<sup>2</sup> IV plus méthylprednisolone 1000 mg/j IV pendant 5 jours (ou tous les deux jours) suivi de 700 mg/m<sup>2</sup> IV tous les deux mois pendant 2 ans, Induction par cyclophosphamide à haute dose (HiCy) : 50 mg/kg/j IV pendant 4 jours, puis 5 mg/kg/j IV de facteur de stimulation des colonies de granulocytes<sup>7</sup>.

#### **Les effets secondaires plus importants de la cyclophosphamide**

Comprennent l'immunosuppression, la myélosuppression, la gonadotoxicité, les nausées, l'alopecie, l'ototoxicité, la toxicité cardiaque et le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone

Antidiurétique (SIADH), la cystite hémorragique et Plusieurs types d'affections malignes, notamment hématologiques et vésicales. Les malignités et la gonadotoxicité limitent la dose cumulative à vie à 80 g à 100 g<sup>7</sup>.

#### *d.2. Rituximab (Mabthera®)*

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 de déplétion des cellules B, similaire à l'ocrelizumab. Il est moins dépendant des anticorps et plus dépendant du complément. Il est plus fortement immunogène que l'ocrelizumab. Son efficacité dans la sclérose en plaques récurrente rémittente a été étudiée dans l'essai de phase 2 HERMES (Helping to Evaluate Rituxan in Relapsing- Remitting Multiple Sclerosis). Chez 69 patients traités par rituximab et 35 patients ayant reçu un placebo. Le critère d'évaluation principal, le nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium sur 24 semaines, était de 5.5 dans le groupe placebo et de 0.5 dans le groupe rituximab. Un bénéfice a également été observé dans les lésions T2 et les exacerbations. Le rituximab est nettement moins cher que l'ocrelizumab<sup>9</sup>.

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

En réduisant le taux de rechute et en stabilisant la maladie chez les patients atteints de SEP-RR et évolutive, l'utilisation hors-AMM du Rituximab représente une thérapie supplémentaire pour les patients atteints de sclérose en plaques qui ne répondent pas aux thérapies de première intention<sup>64,65 et 55</sup>.

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

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

L'utilisation hors-AMM du Rituximab dans la sclérose en plaques a augmenté avec les résultats de plusieurs études prospectives et rétrospectives publiées au cours de la dernière

décennie. Cependant, l'absence d'un essai de phase III en double aveugle empêche son approbation réglementaire<sup>55</sup>.

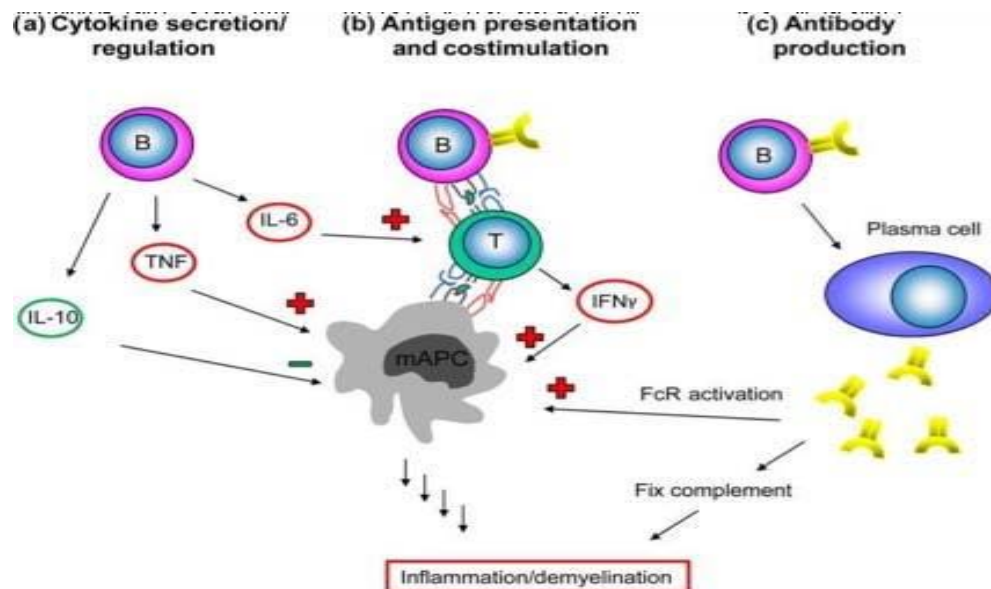
#### **Rôle des lymphocytes B dans la sclérose en plaques :**

Le rôle central des lymphocytes T (LT) dans la physiopathologie de la sclérose en plaques est depuis longtemps établi. Toutefois, il est maintenant admis que les lymphocytes B (LB) jouent également un rôle majeur dans le processus inflammatoire caractérisant cette maladie. La fonction la plus connue des LB est la production d'anticorps, mais ces cellules ont un rôle bien plus complexe et polyvalent dans le processus inflammatoire. Les LB, par le biais de la synthèse de cytokine et de la présentation d'antigène, ont un rôle dans la sélection, l'activation et la migration des autres cellules immunitaires, notamment vers le système nerveux central. Des études in vivo et in vitro ont montré que les lymphocytes B des patients atteints de sclérose en plaques, ont une réponse exagérée lorsqu'ils sont artificiellement actifs. Leur synthèse de cytokine pro- inflammatoire (IL10 et TNF-alpha) ainsi que le facteur de stimulation granulocytaire pro- inflammatoire (GM-CSF) sont plus importantes que celles des sujets sains. La surexpression de ces facteurs favoriserait un état pro-inflammatoire<sup>66,67</sup>.

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

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

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



**figure 23.** Rôle des cellules B dans la pathogenèse de la sclérose en plaques<sup>68</sup>.

#### 🚀 Mode d'action :

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

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



lymphocytaire entraîne l'activation du complexe d'attaque membranaire, ainsi que le recrutement des Lymphocytes Natural Killer et des monocytes. Ces différents mécanismes aboutissent à la lyse cellulaire.

Le mécanisme exact par lequel la déplétion des cellules B produite par le rituximab parvient à contrôler le processus inflammatoire chez les patients atteints de sclérose en plaques n'est pas clairement compris. On peut toutefois supposer qu'il est lié aux fonctions des cellules B dans la physiopathologie de la maladie. Bar-Or et al. ont montré que les cellules B des patients atteints de SEP présentaient des réponses aberrantes aux cytokines proinflammatoires qui étaient supposées être responsables de l'activation des cellules T liées à la maladie. Il a été démontré que la déplétion des cellules B diminuait les réponses proinflammatoires des lymphocytes T CD4 et CD8.

#### **Posologie :**

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

#### **Efficacité clinique et radiologique :**

Même si la sclérose en plaques est souvent considérée classiquement comme étant une maladie atteignant les LT , l'efficacité des Ac monoclonaux anti -CD20 dans les formes récurrentes-rémittentes a été reportée la première fois en 2008<sup>69</sup>.

Un certain nombre d'études portant sur l'effet du rituximab chez des patients adultes atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR) ont donné des résultats

prometteurs. Le Rituximab a donné des résultats très impressionnants chez des malades qui présentaient une évolution particulièrement maligne de leur maladie où la rémission n'a jamais été obtenue avant l'administration du rituximab.

L'essai OLYMPUS a étudié l'effet du rituximab sur des patients adultes atteints de SEP primaire progressive (SEP PP). Il a montré que les jeunes patients présentant des lésions rehaussées par le gadolinium s'en sortaient mieux, avec un risque de progression de la maladie réduit des deux tiers. Il est donc probable que le rituximab ait un meilleur effet au début de l'évolution de la maladie, lorsque le composant inflammatoire est le plus important. Cette observation pourrait être particulièrement pertinente pour les enfants atteints de sclérose en plaques chez lesquels les phénomènes pathologiques sont précoces dans la cascade de progression.

L'étude de phase 1 publiée en 2008 par Bar-Or et al avait évalué la tolérance du Rituximab chez 26 patients suivis pendant 72 semaines après avoir reçu 2 perfusions de 1000 mg de Rituximab espacées de 15 jours. Aucun effet secondaire grave n'est survenu. **80.8 %** des patients étaient libres de poussées à 72 semaines. Les IRM de suivi montraient une diminution du nombre de lésions rehaussées après injection de gadolinium à partir de la 4<sup>ème</sup> semaine de traitement.

La même année, Hauser et al avaient publié les résultats de l'essai de phase 2 HERMES, contrôlé contre placebo<sup>17</sup>. Cette étude incluait 104 patients suivis pendant 48 semaines. Le Rituximab entraînait une réduction du nombre total de nouvelles lésions rehaussées par le gadolinium, comparée au placebo. Le nombre de patients libres de poussées était plus important dans le groupe Rituximab. Le rituximab a également été associé à moins de rechutes cliniques à 48 semaines, **20.3 %** des patients du groupe rituximab ayant connu des rechutes contre **40 %** des patients du groupe placebo(1).

Dans un essai de phase 2 publié en 2010, Naismith et al avaient montré que l'adjonction de Rituximab réduisait l'activité inflammatoire chez les patients échappant au traitement immunomodulateur injectable seul. Après un suivi de 52 semaines, **74 %** des patients traités par

Rituximab ne présentait aucune lésion rehaussée par le gadolinium lors de la dernière IRM, contre seulement **26 %** sous immunomodulateur seul<sup>70</sup>.

En 2016, Alping et al avaient publié les résultats d'une étude comparant le Fingolimod et Rituximab en relais du Natalizumab sur une cohorte de 256 patients séropositifs pour le virus JC. **55 %** des patients étaient traités par Fingolimod et **45 %** par Rituximab<sup>71</sup>. Un an et demi après le relais, **1.8 %** des patients sous Rituximab avaient présenté au moins une poussée, contre **17.6 %** chez les patients traités par Fingolimod. Les taux d'effets secondaires et d'arrêts de traitement étaient inférieurs chez les patients traités par Rituximab (respectivement **5.3 %** et **1.8 %** contre **21.1 %** et **28.2 %** chez les patients dans le groupe Fingolimod). Concernant les données de suivi radiologique IRM : **1.4 %** des patients traités par Rituximab présentaient des lésions rehaussées après injection de gadolinium contre **24.2 %** sous Fingolimod<sup>71</sup>.

Plusieurs études récentes menées en Suède mettent en évidence l'efficacité du rituximab dans la sclérose en plaques. En 2021, dans une étude comparative d'efficacité portant sur le traitement initial de 494 patients par le rituximab, les DMT injectables, le fumarate de diméthyle, le fingolimod ou le natalizumab ; le rituximab s'est avéré supérieur au fumarate de diméthyle et aux DMT injectables en ce qui concerne le taux de rechutes cliniques, l'activité radiologique de la maladie et le taux d'arrêt du traitement. En fait, le rituximab avait le taux d'arrêt le plus favorable (0,03) de tous les DMT(1).

En 2016, Salzer et al avaient publié les résultats d'une cohorte suédoise de 822 patients atteints de sclérose en plaques et traités par Rituximab<sup>57</sup>. Parmi ces patients, **67.8 %** présentaient une forme récurrente –rémittente. Concernant l'activité inflammatoire : **26.2 %** des patients présentaient des lésions rehaussées après injection de gadolinium avant l'introduction du Rituximab, contre **4.6 %** durant le traitement. Le taux annualisé de poussées était de 0.044 et le score EDSS était stable pour les patients atteints de forme SEP-RR.

En 2017, au sein d'une cohorte de 1383 patients, Spelman et al avaient comparé l'efficacité du Rituximab(461 patients) et celle d'un traitement immunomodulateur (922 patients traités par Interféron ou Acétate de glatiramère). Les patients étaient appariés selon l'âge, le

sexe, le nombre de traitements antérieurs et le nombre de poussées survenues au cours des 12 derniers mois<sup>72</sup>. Dans cette étude, les patients traités par Rituximab avaient une fréquence de poussées et un score EDSS moindre que ceux traités par Interféron.

Selon Durozard, le dernier EDSS disponible sous Rituximab (médiane : 4 ; 0 – 7.5) était significativement plus bas que lors de l'introduction du traitement (4.5 ; 0 – 7). Le score EDSS de 23 patients a diminué. Il est resté stable pour 25 patients et a augmenté pour 2 patients<sup>54</sup>.

Selon Naegelin<sup>51</sup>, le traitement par le Rituximab réduisait de manière significative la progression de l'invalidité telle que mesurée par les scores EDSS annuels pour un suivi allant jusqu'à 10 ans dans l'ensemble cohorte de patients. L'EDSS moyen est passé de 6.25 à 6 avec des extrêmes allant de 2.5 à 8.5.

Selon Torgauten, chez **89.8 %** des patients, l'EDSS était inchangé entre le premier et le dernier EDSS après 6 mois<sup>55</sup>. Chez les patients atteints de SEP-RR, l'EDSS s'est amélioré chez 18 (**5.7 %**) patients et s'est aggravé chez 10 (**3.2 %**) patients. Dans les formes progressives, l'EDSS s'est amélioré chez un (**3.4 %**) et s'est aggravé chez sept (**16.7 %**) patients.

#### **effets du rituximab chez les femmes enceintes**

Le rituximab a rarement été utilisé pour les poussées sévères de SEP pendant la grossesse en raison d'un manque de données sur la sécurité, mais qui devrait être envisagé dans les cas sévères réfractaires aux agents de première ligne et même de deuxième ligne. Le rituximab est une alternative qui peut aider à prévenir une invalidité neurologique significative chez les femmes enceintes touchées par la SEP.

Dans les deux cas rapportés par Chris Hollen et al lors d'une étude, une discussion approfondie des risques/bénéfices a été entreprise avant l'administration du rituximab. Les deux cas étaient réfractaires à un traitement par corticostéroïdes et à un traitement supplémentaire de deuxième ligne par échange plasmatique ou Ig IV et aucun n'a eu de nouvelles rechutes après avoir reçu du rituximab.

Selon Chris Hollen et al un seul autre cas de rechute sévère de SEP pendant la grossesse traitée par rituximab a été rapporté. Elle a été traitée à 22 semaines de grossesse avec deux doses de 1 g de rituximab et, il n'a pas eu d'autres rechutes pendant la grossesse, sans effets indésirables apparents pour le fœtus ou l'enfant.

Selon les données de la littérature, il n'y a pas eu d'études adéquates et bien contrôlées sur le rituximab chez les femmes enceintes, bien que les études sur les singes cynomolgus n'aient pas montré de signes de tératogénicité.

Dans une cohorte de 102 patients ayant reçu du rituximab pour toute indication dans 6 mois précédant la conception n'a pas trouvé de signal de sécurité majeur, mais a constaté un faible nombre de cellules B chez 39 % des nouveau-nés après vérification, qui s'est normalisé dans les 6 mois.

Une autre cohorte récemment rapportée de 74 grossesses de femmes atteintes de SEP et traitées par rituximab comprenait une exposition involontaire au rituximab dans neuf grossesses après la conception de 0.5 à 5 semaines de gestation. Dans cette cohorte, l'exposition au cours du premier trimestre n'a pas eu de lien significatif avec les naissances prématurées, les fausses couches ou les avortements volontaires. En cas de rechute grave pendant la grossesse, il est conseillé de coordonner le traitement avec les services d'obstétrique et de pédiatrie à haut risque.

Dans l'étude de Chris Hollen et al patients se sont améliorés après avoir reçu du rituximab, avec la récupération d'une ambulation indépendante et une diminution de l'EDSS ; aucun patient n'a eu d'autres rechutes après l'initiation du rituximab, et il n'y a pas eu de séquelles apparentes pour le nourrisson.

L'utilisation du rituximab dans la population enceinte devrait être extrêmement limitée mais mérite d'être envisagée dans des circonstances uniques. Cependant le niveau de risque acceptable est une décision qui nécessite une discussion approfondie des risques et des avantages.

Nos résultats sont légèrement concordants aux données de la littérature, avec un EDSS moyen à l'introduction du traitement de fond de 5 et de 2.5 après 6 mois. La moyenne de variation de l'EDSS était de **50 %** objectivant ainsi une diminution du score du handicap à 6 mois du traitement. En effet, un patient (**3.8 %** des cas) avait une progression du handicap (EDSS est passé de 4.5 à 8 après 6 mois du traitement).

Les résultats de notre série rejoignent les données de la littérature en ce que concerne la réduction des lésions à l'IRM après l'instauration de la rituximab. **42.3 %** des patients présentaient une réduction de la charge lésionnelle à l'IRM à 6 mois de traitement. **11.5 %** des patients présentaient une stabilité de leur imagerie à 6 mois de traitement. 6 patients avaient une prise de contraste à 6 mois.

Concernant l'évolution de la maladie dans notre série, on a constaté que les patients qui ont reçu le rituximab comme traitement de fond, ont eu une évolution plus favorable par rapports aux autres traitements de fond dont les patients ont continué à avoir progression rapide de l'EDSS, d'autres poussées et une augmentation de la charge lésionnelle. Cependant 2 patients qui ont reçu l'IFN (Avonex®), 5 patients qui ont reçu l'azathioprine (Imurel®) et 2 patients qui ont reçu le bolus de Salumedrol-cyclophosphamide (Solumedrol-Endoxan®) ont vu le changement de leurs traitements vers Rituximab (Mabthera®). Cela démontre alors que le rituximab a une place très importante dans le traitement de la SEP agressive.

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

En raison de l'expiration de son brevet, des biosimilaires du Rituximab ont été commercialisés pour les mêmes indications autorisées pour le Rituximab de référence. Avec un prix variant de **15 % à 30 %** de moins que le médicament de référence, le développement de biosimilaires pourrait permettre de réaliser des économies significatives pour les systèmes de santé et améliorer l'accès des patients à ces traitements<sup>73,74</sup>.

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

#### Tolérance :

Les principaux effets secondaires reportés dans les études étaient reliés aux effets de l'injection, mais aussi les infections des voies respiratoires hautes, migraines, et infections urinaires. Les autres effets en liaison avec les anti-CD20 sont les maladies à CMV (cytomégalovirus), infection à *Pneumocystis jiroveci*, une réactivation de l'hépatite B (une vaccination prophylactique est alors recommandée) et la LEMP<sup>75</sup>. Une surveillance biologique notamment la recherche d'une neutropénie ou d'une hypogammaglobulinémie est conseillée<sup>76,77</sup>.

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

Dans la cohorte de Salzer et al. Parmi les 822 patients suivis pendant une durée moyenne de 23.1 mois : 89 effets indésirables ont été rapportés. 76 d'entre eux étaient infectieux et 2 néoplasiques. 4 patients sont décédés de différentes causes : trouble du rythme cardiaque, insuffisance respiratoire, complication d'une chirurgie cardiaque et suicide par intoxication. Une réaction à la perfusion est survenue dans **7.8 %** des administrations de Rituximab (3 de grade 3, 79 de grade 2 et 159 de grade 1).

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

Deux études tirées du registre allemand des maladies auto-immunes (German Registry for autoimmune disease : GRAID) avaient évalué la tolérance du Rituximab. La première analyse avait listé les différents types d'effets indésirables survenus et leur répartition chez 370 patients traités pour une maladie auto-immune autre qu'une polyarthrite rhumatoïde. Dans cette cohorte, 12.2 % des patients avaient présenté une infection, dont 5.3 % grave. La quasi-totalité de ces infections survenaient dans les 7 premiers mois, et particulièrement les deux premiers. 2.9 % des patients avaient présenté une réaction à la perfusion jugée sévère. 3 % des patients de cette cohorte sont décédés, dont une majorité d'une complication infectieuse.

La seconde étude provenant de la cohorte GRAID, avait comparé les effets indésirables survenus avant et après Rituximab. 56 patients atteints de maladie inflammatoire du système nerveux central étaient inclus (sclérose en plaques et neuromyérite optique)<sup>78</sup>. Les infections étaient plus fréquentes durant la période d'efficacité du Rituximab qu'avant le traitement. D'autres effets indésirables peu spécifiques étaient également augmentés sous Rituximab : les douleurs abdominales et les éruptions cutanées. Toutefois les résultats de cette étude sont à interpréter avec prudence car le suivi moyen était court (9.6 mois) et l'échantillon de patients était faible (56 sujets inclus).

Seul un cas de LEMP a été rapporté dans la littérature chez un patient traité par Rituximab en monothérapie, dans le cadre d'une polyarthrite rhumatoïde. Ce patient a développé les premiers symptômes de LEMP 18 mois après la dernière administration du Rituximab. Toutefois, l'implication du Rituximab reste incertaine, ce patient souffrait également d'un cancer ORL traité par chimiothérapie 9 mois avant les premiers symptômes de LEMP.

Aucun effet secondaire clinique ni biologique n'a été signalé chez les patients de notre étude, durant 6 mois de traitement de fond.



### *d.3. Thérapie immunosuppressive à haute dose avec transplantation de cellules souches*

La thérapie immunosuppressive à haute dose avec transplantation de cellules souches utilise une chimiothérapie à haute dose pour détruire le système immunitaire, puis reconstituer le système immunitaire avec des cellules souches du patient. Cela entraîne des modifications durables des populations de cellules immunitaires, des profils de cytokines et l'élimination des clones de cellules T dominantes. L'efficacité du traitement immunosuppresseur à forte dose avec transplantation de cellules souches pour produire la NEDA avoisine les **70 %** à 5 ans, soit environ deux fois plus que d'autres thérapies très agressives.

Les effets secondaires graves comprennent une mortalité liée à la transplantation de **2.8 %** dans les 100 premiers jours. Les étapes du processus sont les suivantes :

1. Mobilisation des cellules souches avec le facteur de stimulation des colonies de granulocytes ou des immunosuppresseurs,
2. Collecte de cellules souches par leucaphérèse
3. Régime de conditionnement (chimiothérapie à haute dose) ; l'un des trois régimes suivants est généralement utilisé :
  - Busulfan plus globuline antithymocytaire, qui est hautement myéloablatif et présente des risques de myélosuppression et de maladie veino-occlusive du foie.
  - Carmustine, étoposide, cytarabine et melphalan plus globuline antithymocytaire (BEAM/ATG), qui présente une myéloablation et un risque de myélosuppression intermédiaires<sup>9</sup>.
  - Cyclophosphamide plus globuline antithymocytaire, qui est non myéloablatif et comporte les mêmes risques que ceux décrits dans la section cyclophosphamide ci-dessus.
4. Infusion de cellules souches et reconstitution de la moelle osseuse.

Une étude canadienne utilisant le schéma de conditionnement busulfan/globuline antithymocytaire a montré une survie sans activité à 3 ans de **69.6 %** ; un décès par maladie

veino-occlusive est survenu. L'étude HALT-MS (High-Dose Immunosuppression and Autologous Transplantation for Multiple Sclerosis) a utilisé la carmustine, l'étoposide, la cytarabine et le melphalan/globuline antithymocytaire comme régime de conditionnement et a montré une survie sans activité à 3 ans.

Dans une autre étude, les patients pour lesquels le traitement traditionnel avait échoué ont soit reçu un autre traitement de fond déterminé par leur médecin traitant, soit reçu une greffe en utilisant le schéma de conditionnement cyclophosphamide/globuline antithymocytes. Le principal critère d'évaluation, le temps jusqu'à l'aggravation du handicap, était de 24 mois dans le groupe de traitement modificateur de la maladie. Le temps jusqu'à l'aggravation de l'invalidité n'a pas pu être calculé dans le groupe de traitement à forte dose.

Les schémas plus myéloablatifs sont censés permettre un meilleur contrôle de la maladie, mais au prix d'effets secondaires. Plus de la moitié des transplantations pour la SEP dans le monde utilisent des schémas myéloablatifs intermédiaires, dont **18.9 %** utilisent des schémas myéloablatifs intermédiaires à haute intensité et **17.4 %** utilisant des régimes à faible intensité.

Les meilleurs résultats sont observés chez les personnes âgées de moins de 32 ans atteintes de SEP récurrente-rémittente et pour lesquelles pas plus de deux traitements antérieurs ont échoué<sup>9</sup>.

### **3. L'observance thérapeutique :**

L'adhérence au traitement correspond à l'acceptation du traitement et la reconnaissance de l'utilité de ce dernier. L'adhérence et l'observance sont primordiales pour une réponse optimale au traitement. Globalement, l'observance était parfaite (les patients ne rapportaient aucun oubli). Le motif d'oubli le plus fréquent étant que le patient avait tout simplement oublié de prendre le traitement, il était rapporté dans **38.7 %** des cas par des patients traités par une forme injectable (selon l'étude de Seze et al., 2012).

Lors de la sclérose en plaques, la qualité de vie est altérée, d'une part à cause des poussées et d'autre part, par l'accumulation du handicap (Turpin et al., 2007). L'amélioration de la qualité de vie est particulièrement importante pour espérer une bonne observance.

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

Aucun patient, dans notre étude, n'a arrêté à ce jour, son traitement de fond.

#### 4. La stratégie thérapeutique :

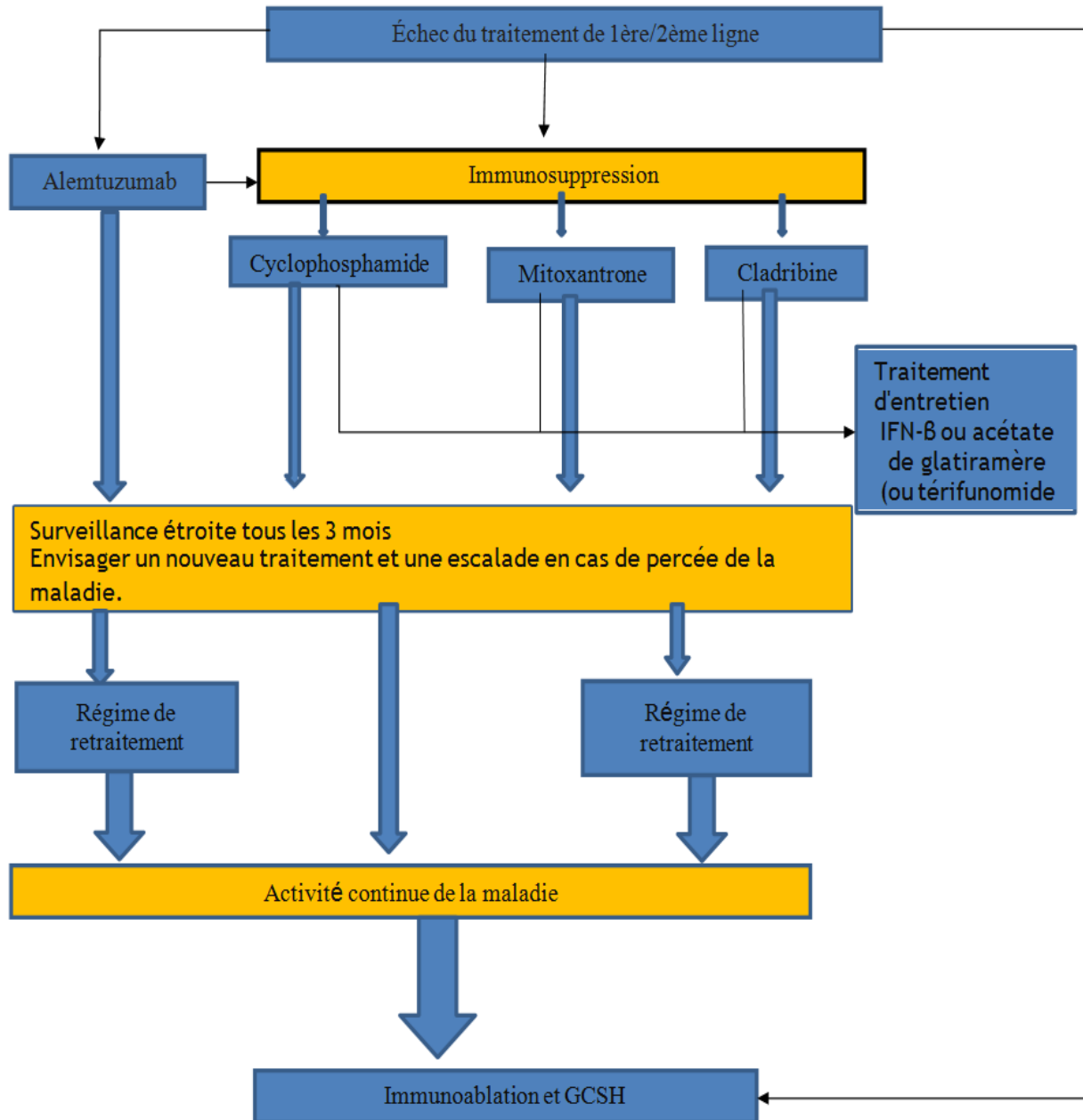


Figure 23. Algorithme de traitement proposé pour la SEP agressive.



## *CONCLUSION*



La sclérose en plaques agressive se définit comme une SEP qui a conduit à une accumulation rapide des handicaps, que cette accumulation soit le fait de la répétition des poussées (au moins 2 poussées dans les 12 mois précédents) ou d'une progression continue du handicap (augmentation de 2 points d'EDSS dans les 12 mois précédents).

La sclérose en plaques (SEP) reste une maladie grave du système nerveux central (SNC), potentiellement responsable d'un handicap, physique ou non, à moyen et long termes, chez des adultes jeunes. Les progrès thérapeutiques au cours des dernières années ont été considérables grâce à l'avènement de nouvelles molécules, mais aussi, et peut-être surtout, de schémas thérapeutiques nettement plus performants. La prise en charge précoce des patients au sein d'unités intégrées et multidisciplinaires est une étape essentielle qui permet de guider l'utilisation rationnelle des médicaments. L'obtention d'une stabilité clinique et neuroradiologique est un défi qui est, de plus en plus souvent, relevé avec un bénéfice majeur pour les patients.

A travers cette étude de cas de sclérose en plaques agressive suivis au service de neurologie au CHU de Marrakech, nous avons constaté que nos résultats sont concordants avec celles des données de la littérature. En effet, la SEP est plus fréquente chez la femme jeune de 20 à 40 ans. La sclérose en plaques constitue un motif d'hospitalisation fréquent dans le monde y compris dans la région de Marrakech. Cependant le diagnostic de la SEP est fondé sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques de dissémination temporelle et spatiales des lésions du SNC (Critères Macdonald 2017) en dehors d'une autre maladie évolutive.

Parmi les 26 patients de cette étude, tous les patients ont bénéficié d'un traitement de fond. Le traitement de fond spécifiquement administré chez les 26 patients a été comme suit : Azathioprine (Imurel®), cyclophosphamide (Endoxan®), IFN (Avonex®) et Rituximab (Mabthera®).

Cependant, l'accès aux traitements de seconde ou troisième intention n'est pas universel et le coût des médicaments peut être limitant pour certains patients et services de santé.

Ce qui est certain, c'est qu'il s'agit d'une maladie chronique, démyélinisant, handicapant, qui peut survenir de façon agressive, ce que peut nécessiter ainsi une prise en charge plus

agressive. Cette maladie ainsi que son traitement nécessitent encore de la recherche intensive afin de mieux comprendre sa physiopathologie et pouvoir développer de nouvelles thérapies encore plus adaptées ainsi que pour avoir un mieux contrôle de la maladie, diminuer ses rechutes et améliorer la qualité de vies des patients.



## *RESUMES*





## Resume:

**Introduction :** La sclérose en plaques agressive est une affection neurologique chronique et invalidante, qui conduit à une accumulation rapide des handicaps, que cette accumulation soit le fait de la répétition des poussées (au moins 2 poussées dans les 12 mois précédents) ou d'une progression continue du handicap (augmentation de 2 points d'EDSS dans les 12 mois précédents).

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

**Objectif :** Evaluer les particularités cliniques, radiologiques et évolutives des patients atteints de la sclérose en plaques agressive.

**Matériels et Méthodes :** Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive s'intéressant aux aspects cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives des patients présentant une sclérose en plaques agressive, suivi dans le service de neurologie du CHU Mohamed VI de Marrakech sur une période de 4 ans, s'étalant du mois de Février 2019 au mois de Décembre 2022.

**Résultats :** Le nombre de patients correspondant aux critères d'inclusion retenus, était de 26 patients, dont **76.9 %** étaient de sexe féminin. L'âge moyen de début des symptômes était de 29.8 ans, tandis que l'âge du diagnostic était de 32.4 ans. Les symptômes neurologiques inauguraux étaient dominés par les troubles moteurs (**88.8 %**), suivi par les troubles sensitifs (**44 %**). Par ailleurs, la moyenne de l'EDSS était 5.1 et la forme clinique majoritaire était la forme rémittente -récurrente avec **73.1 %** de nos patients, suivie de la forme secondairement progressive avec **19.2 %** et la forme progressive primaire avec **7.7 %**. A 6 mois du traitement, il existait une réduction significative du nombre de poussées et du score du handicap EDSS, dans notre population. De plus, **73.33 %** des patients présentaient une réduction de la charge

lésionnelle à l'IRM après 6 mois. Aucun effet secondaire n'a été retrouvé dans notre sous-groupe.

**Discussion :** A travers cette étude, nous avons constaté une concordance globale du profil de nos patients avec les autres séries de la littérature. Ainsi, l'âge jeune, la prédominance féminine, la prépondérance du déficit moteur, la charge lésionnelle importante à l'imagerie cérébrale, la prise de contraste des lésions et l'atrophie représentaient les particularités de notre sous-groupe de la SEP agressive.

**Conclusion :** L'arsenal thérapeutique dans la sclérose en plaques agressive est grandissant et en développement. Notre étude montre la nécessité de préconiser les patients avec un risque de faire une SEP agressive et d'introduire une prise en charge agressive en matière de SEP agressive.

## **Abstract:**

**Introduction:** Aggressive multiple sclerosis is a chronic and disabling neurological condition, which leads to a rapid accumulation of handicaps, whether this accumulation is the result of repeated flare-ups (at least 2 flare-ups in the previous 12 months) or a continued progression of disability (2 point increase in EDSS in the previous 12 months).

MS is the leading non-traumatic cause of acquired motor disability in young people. The therapeutic arsenal is constantly being enriched, in particular with the arrival of new molecules with superior efficacy and better tolerance which will, in the long term, probably improve the therapeutic strategy.

**Objective:** To evaluate the clinical, radiological and evolutionary particularities of patients with aggressive multiple sclerosis.

**Materials and Methods:** This was a descriptive retrospective study focusing on the clinical, paraclinical, therapeutic and evolutionary aspects of patients with aggressive multiple sclerosis, followed in the neurology department of the CHU Mohamed VI in Marrakech over a period of 4 years, from February 2019 to December 2022.

**Results:** The number of patients corresponding to the selected inclusion criteria was 26 patients, 76.9 % of whom were female. The average age of onset of symptoms was 29.8 years, while the age of diagnosis was 32.4 years. Inaugural neurological symptoms were dominated by motor disorders (88.8 %), followed by sensory disorders (44 %). In addition, the mean EDSS was 5.1 and the main clinical form was the relapsing-remitting form with 73.1 % of our patients, followed by the secondary progressive form with 19.2 % and the primary progressive form with 7.7 %. At 6 months of treatment, there was a significant reduction in the number of relapses and the EDSS handicap score in our population. In addition, 73.33 % of patients showed a reduction in lesion burden on MRI after 6 months. No side effects were found in our subgroup.

**Discussion:** Through this study, we found an overall concordance of the profile of our patients with other series in the literature. Thus, young age, female predominance,

preponderance of motor deficit, significant lesion burden on brain imaging, lesion contrast enhancement and atrophy represented the particularities of our aggressive MS subgroup.

**Conclusion:** The therapeutic arsenal in aggressive multiple sclerosis is growing and developing. Our study shows the need to recommend patients at risk of developing aggressive MS and to introduce aggressive treatment for aggressive MS.

## خلاصة

**مقدمة:** التصلب المتعدد العدواني هو حالة عصبية مزمنة ومسببة للإعاقة ، تؤدي إلى تراكم سريع للإعاقات ، سواء كان هذا التراكم ناتجاً عن نوبات متكررة (نوبة مرتين على الأقل في الاثني عشر شهرًا السابقة) أو تطور مستمر للإعاقة (زيادة نقطتين في EDSS في الـ 12 شهرًا السابقة).  
مرض التصلب العصبي المتعدد هو السبب الرئيسي غير الرضحي للإعاقة الحركية المكتسبة لدى الشباب. يتم إثراء الترسانة العلاجية باستمرار ، لا سيما مع وصول جزيئات جديدة ذات فعالية فائقة وتحمل أفضل من شأنه ، على المدى الطويل ، تحسين الإستراتيجية العلاجية على الأرجح.

**الهدف:** تقييم الخصوصيات السريرية والإشعاعية والتطورية لمرضى التصلب المتعدد العدواني .  
المواد والطرق: كانت هذه دراسة وصفية بأثر رجعي ركزت على الجوانب السريرية والباراكلينيكية والعلاجية والتطورية للمرضى المصابين بالتصلب المتعدد العدواني ، وتم اتباعها في قسم الأمراض العصبية في CHU محمد السادس في مراكش على مدى 4 سنوات ، من فبراير 2019 حتى ديسمبر 2022.  
النتائج: بلغ عدد المرضى المطابقين لمعايير الاشتمال المختارة 26 مريضاً ، 76.9٪ منهم من الإناث. كان متوسط عمر ظهور الأعراض 29.8 سنة ، بينما كان عمر التشخيص 32.4 سنة. سيطرت الاضطرابات الحركية على الأعراض العصبية الافتتاحية (88.8٪) ، تليها الاضطرابات الحسية (44٪). بالإضافة إلى ذلك ، كان متوسط EDSS 5.1 وكان الشكل السريري الرئيسي هو شكل الانتكاس والتحويل مع 73.1٪ من مرضانا ، يليه الشكل التدريجي الثانوي بنسبة 19.2٪ والشكل التدريجي الأولي بنسبة 7.7٪. في 6 أشهر من العلاج ، كان هناك انخفاض كبير في عدد الانتكاسات ودرجة إعاقة EDSS في مجتمعنا. بالإضافة إلى ذلك ، أظهر 73.33٪ من المرضى انخفاضاً في عبء الآفة على التصوير بالرنين المغناطيسي بعد 6 أشهر. لم يتم العثور على آثار جانبية في مجموعتنا الفرعية.

**المناقشة:** من خلال هذه الدراسة ، وجدنا توافقاً شاملاً لملف تعريف مرضانا مع سلاسل أخرى في الأدبيات. وهكذا ، فإن صغر السن ، وهيمنة الإناث ، وكثرة العجز الحركي ، وعبء الآفة الكبير على تصوير الدماغ ، وتعزيز تباين الآفة والضمور ، مثلت خصوصيات مجموعتنا الفرعية العدوانية من مرض التصلب العصبي المتعدد .  
**الخلاصة:** إن الترسانة العلاجية لمرض التصلب المتعدد العدواني تنمو وتتطور. تظهر دراستنا الحاجة إلى التوصية بالمرضى المعرضين لخطر الإصابة بمرض التصلب العصبي المتعدد العدواني وتقديم علاج قوي لمرض التصلب العصبي المتعدد العدواني.



## *ANNEXES*



## Fiche d'exploitation

### ANNEXE 1 :

#### I. IDENTITE :

<input type="checkbox"/>	Nom :	Prénom:		
<input type="checkbox"/>	IP :	AH :		
<input type="checkbox"/>	Sexe :	M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	Age :			
<input type="checkbox"/>	Adresse :			
<input type="checkbox"/>	Téléphone:			
<input type="checkbox"/>	Etat matrimonial :	Célibataire <input type="checkbox"/>	Marié(e) <input type="checkbox"/>	Divorcé(e) <input type="checkbox"/> Veuf(ve) <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Nombre d'enfant :	Profession <input type="checkbox"/> Sans profession <input type="checkbox"/>	Actif <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/>	Couverture sanitaire :	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Arrêt de travail <input type="checkbox"/>
	- Diabète:		Oui <input type="checkbox"/>	Laquelle ? : Non <input type="checkbox"/>
	- Maladies cardiovasculaires :		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	- Affections respiratoires :		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	- Affections neurologiques :		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	- Allergie :		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	- Maladies de système:		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	- Autres :		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	- Habitudes toxiques :			
	+ Tabac :		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	+ Alcool :		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	+ Cannabis :		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	+ Drogues :		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	Antécédents chirurgicaux:		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	Antécédents gynéco-obstétricaux:			
	- Contraception :		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	- Autres :		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

---

## II. ANTECEDENTS: Antécédents médicaux:

- Antécédents familiaux:
- Consanguinité : Oui  Non
  - ATCD de SEP : Oui  Non
  - Affection auto-immune : Oui  Non
  - Autres : Oui  Non

## III. CONTEXTE CLINIQUE :

- Age lors du diagnostic de la sclérose en plaques :
- Symptômes révélateurs:
- Troubles moteurs : Hémiparésie
  - Tétraparésie
  - Paraparésie
  - Baisse de l'acuité visuelle : Oui  Non
  - Troubles sensitifs : Oui  Non
  - Atteinte des nerfs crâniens : Oui  Non
  - Atteinte cérébelleuse : Oui  Non
  - Vertiges : Oui  Non
  - Troubles sphinctériens: Oui  Non
  - Troubles sexuels : Oui  Non
  - Autres : Oui  Non
- Forme clinique :
- Rémittente  Secondairement progressive  Progressive primaire  Nombre de poussées:
- Conclusion de l'examen neurologique complet (syndrome) :
- Syndrome pyramidal : Oui  Non
  - Syndrome cérébelleux: Oui  Non
  - Syndrome vestibulaire : Oui  Non
  - Syndrome ataxo-spasmodique : Oui  Non
  - Syndrome cordonal postérieur: Oui  Non
  - Névrite optique rétrobulbaire : Oui  Non
  - Atteinte du tronc cérébral : Oui  Non
  - Syndrome médullaire:
  - Association :
- Degré de le handicap EDSS au début :



**IV. EXAMENS PARA-CLINIQUES : IRM avant le début du traitement :**

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

**V. TRAITEMENT :**

- Type de traitement déjà reçu :
- Traitement de première ligne :
- + Interférons bêta: Avonex®  Rebif®  Bé taféron®  Extavia®  Plegridy®
- + Acétate de glatiramère Copaxone®
- + Tériflunomide Aubagio®
- ⇒ Hors AMM : Azathioprine Imurel®
- 
- Mycophénolate mofétil CellCept®  Methotrexate®
- Traitement de seconde ligne :
- Natalizumab Tysabri®  Fingolimod Gilenya®  Alemtuzumab Lemtrada®  
 Ocrelizumab Ocrevus®  Dacilizumab Zinbryta®
- Traitement de troisième ligne :
- Mitoxantrone Elsep® , Novantrone®
- ⇒ Hors AMM :
- Cyclophosphamide Endoxan®
- Rituximab :
- En 1<sup>ère</sup> intention : Oui , pourquoi ? :
- Notion de changement du traitement : Oui  Non
- + Si oui, pourquoi ?
- Augmentation des poussées  Changement de la forme de la SEP
- Augmentation de la charge lésionnelle  Intolérance
- Modalités du traitement  Couverture sanitaire
- Dé sirdu patient
- Durée de la maladie :
- Durée du traitement par Rituximab :

Effets secondaires :

- |                   |                              |                              |
|-------------------|------------------------------|------------------------------|
| - Décès :         | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| - Infections :    | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| - Neutropénie :   | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| - Fausse couche : | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| - LEMP :          | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| - Autres :        | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |

**VI. EVOLUTION :**

- Nombre de poussées après 6 mois de traitement :
- Type de poussées :
- Degré de le handicap EDSS à 6mois de traitement:
- IRM après 6 mois de traitement :
  - Quantifier la charge lésionnelle : Augmentation  Réduction   
Disparition
  - Prise de contraste des lésions : Oui  Non

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

Présentation clinique	Examen complémentaires ou profil évolutif requis pour le diagnostic de SEP
≥2 poussées ≥2 lésions	Aucun1
≥2 poussées1 lésion	Dissémination spatiale démontrée par:
	- IRM ou - ≥2 lésions IRM évocatrices et LCR 2 ou - Poussée suivante dansun site différent
1 poussé e	Dissémination temporelle 3 démontrée par: - IRM ou - 2èmè poussée
≥2 lésions	
1 poussée 1 lésion (présentation monosymptomatique, syndrome clinique isolé)	Dissémination spatiale démontrée par: - IRM ou - ≥2 lésions IRM évocatrices et LCR 2 Dissémination temporelle 3démontrée par- IRM ou - 2ème poussée
Progression insidieuseévocatricede SEP	LCR 2 Et Dissémination spatiale démontrée par: ≥9 lésions T2 à l'IRMcébrale ou ≥2 lésions à l'IRM médullaire ou 4 à 8 lésions cérébrales et 1 médullaire. Ou - PEV anormaux 4 associé s à 4 à 8 lésions cérébrales à l'IRM ou ou <4lésions cérébrales et 1 médullaire et Dissémination temporelle démontrée par: - IRM Ou - Progression continue pendant un an
1-pas d'examen exigé mais si l'IRM et LCR sont normaux le diagnostic doit être posé avec précaution 2- LCR : soit présence de bandes oligoclonales d'IgG, soit élévation de l'index d'IgG. 3- Critères de dissémination temporelle (annexe 3) 4- Allongement des latences de l'onde p100	

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

La dissémination temporelle est retenue si :

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

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

Ou

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

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

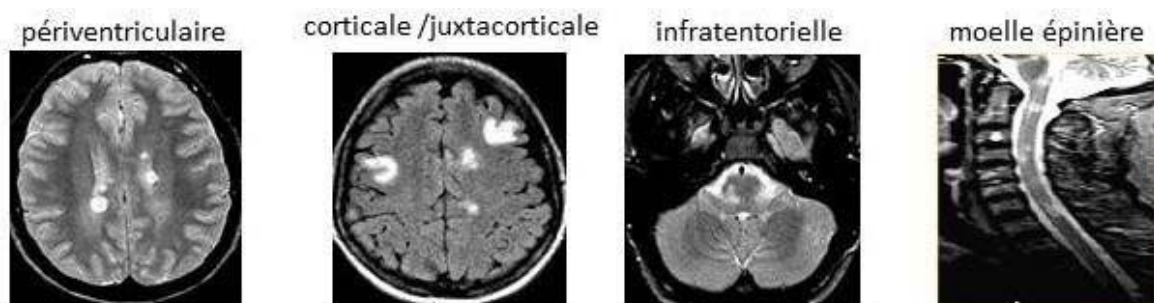
**Tableau XXV : Les critères Mac Donald 2005 et révisés de 2010**

Présentation clinique (SEP possible)		Données supplémentaires requis pour le diagnostic (SEP)
Attaques (poussées)	Lésions cliniques objectives	
2 ou plus	2 ou plus	Aucune, les données cliniques seules suffisent (éléments supplémentaires souhaitables, mais doivent être compatibles avec une SEP)
2 ou plus	1	<p><i>DIS, démontrée par :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>☐ <math>\geq 1</math> lésion T2 dans au moins 2 de 4 régions typiques de la SEP du SNC (périvericulaire, juxtacorticale, infratentoriale, ou médullaire)</li> <li>ou</li> <li>☐ Attaque clinique supplémentaire impliquant un site différent du CNS</li> </ul>
1	2 ou plus	<p><i>DIT, démontrée par :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>☐ Présence simultanée à tout moment de lésions asymptomatiques prenant le gadolinium et ne le prenant pas</li> <li>ou</li> <li>☐ Nouvelle(s) lésion(s) T2 et/ou prenant le gadolinium dans une IRM de suivi, quel qu'en soit le moment par rapport à une IRM de départ</li> <li>ou</li> <li>☐ Deuxième attaque clinique</li> </ul>
1	1  (CIS: syndrome cliniquement isolé)	<p><i>DIS, démontrée par :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>☐ <math>\geq 1</math> lésion T2 dans au moins 2 de 4 régions typiques de la SEP du SNC (périvericulaire, juxtacorticale, infratentoriale, ou médullaire)</li> <li>ou</li> <li>☐ Deuxième attaque clinique impliquant un site différent du CNS</li> </ul> <p><i>ET DIT, démontrée par :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>☐ Présence simultanée à tout moment de lésions asymptomatiques prenant le gadolinium et ne le prenant pas</li> <li>ou</li> <li>☐ Nouvelle(s) lésion(s) T2 et/ou prenant le gadolinium dans une IRM de suivi, quel qu'en soit le moment par rapport à une IRM de départ</li> <li>ou</li> <li>☐ Deuxième attaque clinique</li> </ul>
0  Progression neurologique insidieuse évoquant une SEP  (PPMS: SEP primaire progressive)	0	<p><i>DIT:</i> Une année de progression de la maladie (déterminée rétrospectivement ou prospectivement)</p> <p><i>ET 2 ou 3 des critères suivants :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>☐ DIS cérébrale, démontrée par <math>\geq 1</math> lésion T2 dans les régions caractéristiques de la SEP (périvericulaire, juxtacorticale, ou infratentoriale)</li> <li>ou</li> <li>☐ DIS médullaire, sur la base de <math>\geq 2</math> lésions T2 médullaires</li> <li>or</li> <li>☐ LCR positif (démonstré par bandes oligoclonales et/ou index IgG élevé)</li> </ul>

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

Les modifications qui y ont été ajoutés:

- 1- Chez un patient ayant une présentation typique de CIS et remplissant les critères cliniques ou IRM de DIS (dissémination dans l'espace), sans meilleure explication pour la présentation clinique, la présence de BOC (bandes oligoclonales) spécifiques dans le LCR permet de faire le diagnostic de SEP. Cet élément est ainsi ajouté aux critères McDonald de 2010.
  - 2- Les lésions IRM symptomatiques et asymptomatiques peuvent être pris en compte pour déterminer la DIS (dissémination dans l'espace) et la DIT (dissémination dans l'espace), alors que dans les critères de 2010, la lésion symptomatique chez un patient présentant une atteinte clinique du tronc cérébral ou de la moelle ne pouvait pas être prise en compte comme preuve de la DIS ou DIT dans les critères de 2010.
  - 3- Les lésions corticales et juxta corticales peuvent être utilisés pour établir les critères IRM de DIS, contrairement aux critères de 2010.
  - 4- Les critères diagnostiques pour les SEP progressives d'emblée sont les mêmes en 2017 qu'en 2010 en dehors de celles suscitées.
  - 5- Au moment du diagnostic, une forme clinique évolutive devrait être précisée et périodiquement réévaluée en fonction des informations accumulées.
- + Dissémination dans l'espace (critères MacDonald révisés en 2017) : DIS :  $\geq 1$  lésion T2 dans  $\geq 2$  localisations



**Figure 24.** Présentation radiologique des critères de Mac Donald (Polman. 2011) révisés en 2017.

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

Par rapport aux critères de 2010, il n'y a plus de distinction entre les lésions symptomatiques et asymptomatiques.
- \*\*Critères de McDonald 2017 de la SEP progressive d'emblée:
  - + Une SEP progressive d'emblée peut être diagnostiquée par:
    - $\geq 1$  en de progression du handicap (déterminé rétrospectivement ou prospectivement) libre de poussée clinique
    - Plus de 2 des 3 critères suivants:
      - $\diamond \geq 1$  Lésion hyper-T2 dans  $\geq 1$  localisation cérébrale caractéristique de la SEP (périventriculaire, corticale/juxtacorticale ou infratentorielle).
      - $\diamond \geq 2$  lésions hyper-T2 dans la moelle épinière
      - $\diamond$  Démonstration de la présence de BOC dans le LCR.

**Tableau XXVI : Les critères de Mac Donald (Polman. 2011) révisés en 2017.**

<b>MCDONALD 2017 – DÉBUT À POUSSÉE</b>	
Présentation clinique	Données supplémentaires nécessaires pour le diagnostic de SEP
≥2 poussées cliniques et preuve clinique objective de ≥2 lésions	Aucune
≥2 poussées cliniques et preuve clinique objective d'une lésion	DIS démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC OU par IRM
1 poussée clinique et preuve clinique objective de ≥2 lésions	DIT démontrée par une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU BOC spécifiques du LCR
1 poussée clinique et preuve clinique objective d'une lésion	DIS démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC OU par IRM  DIT démontrée par une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU BOC spécifiques du LCR

## ANNEXE 6:

**Tableau XXVII: Echelle de cotation du handicap : Expanded Disability Status Scale (EDSS).**

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



4.5	dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant ; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert ; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+ ; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas ; strictement confiné au fauteuil roulant ; a parfois besoin d'une aide pour le transfert ; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée ; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne ; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée ; conserve la plupart des fonctions élémentaires ; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10	Décès lié à la SEP.

## ANNEXE 7

**Tableau XXVIII : Détails de la cotation des paramètres fonctionnels de l'échelle EDSS:**

Fonction pyramidale

Score	Critères
0	Normal
1	Signes anormaux sans handicap
2	Handicap minime
3	Paraparésie ou hémiparésie légère ou modérée
4	Paraparésie ou hémiparésie marquée ; tétraparésie modérée ; ou monoplégie
5	Paraplégie, hémiparésie, ou tétraparésie marquée
6	Tétraplégie

Fonction cérébelleuse

Score	Critères
0	Normal
1	Anormal sans handicap
2	Légère ataxie
3	Ataxie modérée des membres ou du tronc
4	Ataxie sévère des quatre membres
5	Impossibilité de réaliser des mouvements coordonnés en raison de l'ataxie
X	À ajouter quand le déficit moteur (grade 3 ou plus du score pyramidal) interfère avec l'examen

Score	Critères
0	Normal
1	Diminution du sens vibratoire ou seulement altération de la reconnaissance de figure dessinée sur la peau, affectant un ou deux membres
2	Légère diminution au touché-piqué ou au sens de position, et/ou diminution modérée du sens vibratoire, dans un ou deux membres ; ou diminution du sens vibratoire (ou de la reconnaissance de figure dessinée sur la peau) dans trois ou quatre membres
3	Diminution modérée au touché-piqué ou au sens de position, et/ou perte du sens vibratoire, dans un ou deux membres ; ou diminution légère du sens tactile nociceptif et/ou diminution modérée de tous les tests

	proprioceptifs de trois ou quatre membres.
4	Diminution marquée au touché-piqué ou perte de la proprioception, isolées ou associées dans un ou deux membres ; ou diminution modérée au touché-piqué et/ou diminution sévère de la proprioception dans plus de deux membres
5	Perte (essentiellement) de la sensibilité dans un ou deux membres ; ou diminution modérée au touché-piqué et/ou perte de la proprioception de l'ensemble du corps en-dessous de la tête
6	Perte de la sensibilité en-dessous de la tête

Score	Critères
0	Normal
1	Signes uniquement
2	Nystagmus modéré ou autre handicap léger
3	Nystagmus sévère, faiblesse extra-oculaire marquée, ou handicap modéré d'autres nerfs crâniens
4	Dysarthrie marquée ou autre handicap marqué
5	Incapacité de déglutir ou parler

Fonction sphinctérienne

Score	Critères
0	Normal
1	Légère dysurie, impériosité ou rétention
2	Dysurie, impériosité modérées, rétention urinaire ou constipation modérée, ou incontinence urinaire rare
3	Incontinence urinaire fréquente
4	Nécessite des sondages quasi-constants
5	Perte de fonction urinaire

Fonction visuelle

Score	Critères
0	Normal
1	Scotome avec acuité visuelle corrigée > 0,67
2	Scotome sur l'œil le plus atteint avec une acuité visuelle entre 0,34 et 0,67
3	Large scotome sur l'œil le plus atteint, ou réduction du champ visuel, avec acuité visuelle comprise entre 0,2 et 0,33
4	Œil le plus atteint avec diminution marquée du champ visuel, acuité visuelle entre 0,1 et 0,2 ; ou grade 3 avec acuité visuelle du meilleur œil < 0,3
5	Acuité visuelle de l'œil le plus atteint < 0,1 ; ou grade 4 avec acuité visuelle du meilleur œil < 0,3
6	6 Grade 5 avec acuité visuelle du meilleur œil < 0,3
X	À ajouter quand il y a pâleur temporale

Score	Critères
0	Normal
1	Altération isolée de l'humeur (n'affecte pas le score EDSS)
2	Diminution légère de l'idéation
3	Diminution modérée de l'idéation
4	Diminution marquée de l'idéation
5	Démence

Autres fonctions

Score	Critères
0	Normal
1	Toute autre perturbation neurologique attribuable à la SEP



## *BIBLIOGRAPHIE*



1. **Number of people with MS | Atlas of MS.**  
<https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms>
2. **Michel L.**  
Environmental factors in the development of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174(6):372–377. doi:10.1016/j.neurol.2018.03.010
3. **Mathey G, Michaud M, Pittion–Vouyovitch S, Debouverie M.**  
Classification and diagnostic criteria for demyelinating diseases of the central nervous system: Where do we stand today? *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174(6):378–390. doi:10.1016/j.neurol.2018.01.368
4. **Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G.**  
Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(1):3–13. doi:10.1016/j.neurol.2015.10.006
5. **Schwenkenbecher P, Wurster U, Konen FF.**  
Impact of the McDonald Criteria 2017 on Early Diagnosis of Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2019;10:188. doi:10.3389/fneur.2019.00188
6. **Callegari I, Derfuss T, Galli E.**  
Update on treatment in multiple sclerosis. *Presse Médicale*. 2021;50(2):104068. doi:10.1016/j.lpm.2021.104068
7. **Rush CA, MacLean HJ, Freedman MS.**  
Aggressive multiple sclerosis: proposed definition and treatment algorithm. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(7):379–389. doi:10.1038/nrneurol.2015.85
8. **Edan G.**  
Sclérose en plaques agressive. *Presse Médicale*. 2004;33(3):187–191. doi:10.1016/S0755–4982(04)98520–X
9. **Bowen JD.**  
Highly Aggressive Multiple Sclerosis: *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2019;25(3):689–714. doi:10.1212/CON.0000000000000731
10. **Iacobaeus E, Arrambide G, Amato MP.**  
Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2020;26(9):1352458520925369. doi:10.1177/1352458520925369

11. **Browne P, Chandraratna D, Angood C.**  
Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014;83(11):1022–1024. doi:10.1212/WNL.0000000000000768
12. **Milo R, Kahana E.**  
Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev*. 2010;9(5):A387–394. doi:10.1016/j.autrev.2009.11.010
13. **Kaunzner U, Kumar G, Askin G.**  
A study of patients with aggressive multiple sclerosis at disease onset. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;Volume 12:1907–1912. doi:10.2147/NDT.S111885
14. **Al Zemmouri K, Yahoui M, El Aloui M, Chkili T, Medjel A.**  
La sclérose en plaque au Maroc. *Al-Maghrib Al-Ṭibbī Maroc Méd*. 1980;2(4):419–426.
15. **Jeannin S, Bourg V, Berthier F, Lebrun C. F**  
– 19 Évaluation de l'efficacité des traitements de fond de la sclérose en plaques (SEP) chez des patients originaires du Maghreb. *Rev Neurol (Paris)*. 2007;163(4, Supplement 1):184–185. doi:10.1016/S0035-3787(07)90851-6
16. **AJNS – African Journal of Neurological Sciences**  
LA SCLÉROSE EN PLAQUES EN MAURITANIE. <https://ajns.paans.org/la-sclerose-en-plaques-en-mauritanie/>
17. **Thèse INASSE MOURABITI.**  
Profil épidémiologique, clinique, paraclinique, thérapeutique et évolutif de la sclérose en plaques au CHU Mohammed VI de Marrakech
18. **Thésés–Algérie: Doctorat, Magister, Master...** Accessed April 8, 2023.  
<https://www.theses-algerie.com>
19. **Lau K kwong, Wong WWY, Sheng B.**  
The clinical course of multiple sclerosis patients in Hong Kong. *J Neurol Sci*. 2008;268(1–2):78–82. doi:10.1016/j.jns.2007.11.006
20. **Pugliatti M, Rosati G, Carton H.** The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*. 2006;13(7):700–722. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01342.x
21. **Cordova J, Vargas S, Sotelo J.** Western and Asian features of multiple sclerosis in Mexican Mestizos. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007;109(2):146–151.  
doi:10.1016/j.clineuro.2006.07.006

22. **Vukusic S, Van Bockstael V, Gosselin S, Confavreux C.**  
Regional variations in the prevalence of multiple sclerosis in French farmers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(7):707–709. doi:10.1136/jnnp.2006.101196
23. **Patti F, Amato MP, Trojano M.**  
Multiple sclerosis in Italy: cost-of-illness study. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2011;32(5):787–794. doi:10.1007/s10072-011-0499-2
24. **Confavreux C, Aimard G, Devic M.**  
Evolution et pronostic de la sclérose en plaques. *Rev Prat*. 1980; 30(31): p. 2089–98. *Rev Prat*:2089–2098.
25. **Masson E.**  
Étude descriptive de 199 patients atteints de sclérose en plaques à partir du programme EDMUS. EM-Consulte. <https://www.em-consulte.com/article/103775/article/etude-descriptive-de-199patients-atteints-de-scler>
26. **Épidémiologie de la sclérose en plaques.**  
<https://www.larevuedupraticien.fr/article/epidemiologie-de-la-sclerose-en-plaques>
27. **Benamer HT, Ahmed ES, Al-Din AS, Grosset DG.**  
Frequency and clinical patterns of multiple sclerosis in Arab countries: a systematic review. *J Neurol Sci*. 2009 mars; 278(1–2): p. 1–4. – Recherche Google. Accessed April 18, 2023.
28. **Yamout B, Barada W, Tohme RA, Mehio-Sibai A, Khalifeh R, El-Hajj T.**  
Clinical characteristics of multiple sclerosis in Lebanon. *J Neurol Sci*. 2008;270(1–2):88–93. doi:10.1016/j.jns.2008.02.009
29. **El-Salem K, Al-Shimmery E, Horany K, Al-Refai A, Al-Hayk K, Khader Y.**  
Multiple sclerosis in Jordan: A clinical and epidemiological study. *J Neurol*. 2006;253(9):1210–1216. doi:10.1007/s00415-006-0203-2
30. **Jeannin S, Bourg V, Berthier F, Lebrun C.**  
Phenotypical aspects and clinical course of multiple sclerosis in 76 patients with a North African ethnic background followed at the Nice University Hospital. *Rev Neurol (Paris)*. 2007;163(4):440–447. doi:10.1016/s0035-3787(07)90419-1
31. **Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Roederer T, Guillemin F.**  
Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Lorraine, Eastern France. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2007;13(8):962–967. doi:10.1177/1352458507077938



32. **Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y.**  
Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med.* 2007;356(25):2603–2613. doi:10.1056/NEJMoa067597
33. **Alonso A, Hernán MA.**  
Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology.* 2008;71(2):129–135. doi:10.1212/01.wnl.0000316802.35974.34
34. **Gilden DH.**  
Infectious causes of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2005;4(3):195–202. doi:10.1016/S1474-4422(05)01017-3
35. **Ascherio A, Munger KL.**  
Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol.* 2007;61(4):288–299. doi:10.1002/ana.21117
36. **Ghadirian P, Dadgostar B, Azani R, Maisonneuve P.**  
A case–control study of the association between socio–demographic, lifestyle and medical history factors and multiple sclerosis. *Can J Public Health Rev Can Sante Publique.* 2001;92(4):281–285. doi:10.1007/BF03404961
37. **Nielsen NM, Westergaard T, Frisch M.**  
Type 1 diabetes and multiple sclerosis: A Danish population–based cohort study. *Arch Neurol.* 2006;63(7):1001–1004. doi:10.1001/archneur.63.7.1001
38. **Hernán MA, Olek MJ, Ascherio A.**  
Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. *Am J Epidemiol.* 2001;154(1):69–74. doi:10.1093/aje/154.1.69
39. **Zivadinov R, Weinstock–Guttman B, Hashmi K.**  
Smoking is associated with increased lesion volumes and brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology.* 2009;73(7):504–510. doi:10.1212/WNL.0b013e3181b2a706
40. **Ammar N, Gouider–Khouja N, Hentati F.**  
A comparative study of clinical and paramedical aspects of multiple sclerosis in Tunisia]. *Rev Neurol (Paris).* 2006;162(6–7):729–733. doi:10.1016/s0035-3787(06)75070-6
41. **MS–Barometer2020.**  
Final–Full–Report–Web.pdf. Accessed May 19, 2023. <https://www.emsp.org/wp-content/uploads/2021/03/MS-Barometer2020-Final-Full-Report-Web.pdf>

42. **Miller D, Weinschenker B, Filippi M.**  
Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach.  
*Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2008;14(9):1157–1174.  
doi:10.1177/1352458508096878
43. **Preziosa P, Rocca MA, Mesaros S.**  
Relationship between damage to the cerebellar peduncles and clinical disability in multiple sclerosis. *Radiology.* 2014;271(3):822–830. doi:10.1148/radiol.13132142
44. **Brochet B, Lebrun-Fréney C, de Sèze J.**  
Chapitre 1 – Signes et symptômes de la sclérose en plaques. In: Brochet B, Lebrun-Fréney C, de Sèze J, et al., eds. *La Sclérose en Plaques – Clinique et Thérapeutique.* Elsevier Masson; 2017:3–78. doi:10.1016/B978-2-294-75020-5.00001-6
45. **Pr Jérôme DE SEZE.**  
Névrites optiques et sclérose en plaques : diagnostic et suivi (2014) |  
<https://www.edimark.fr/revues/la-lettre-du-neurologue/6-juin-2014-copy/nevrites-optiques-et-sclerose-en-plaques-diagnostic-et-suivi-2014>
46. **Optic Neuritis Study Group.**  
Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol.* 2008;65(6):727–732. doi:10.1001/archneur.65.6.727
47. **Masson E.**  
Formes progressives primaires de sclérose en plaques : application des nouveaux critères diagnostiques. EM-Consulte. <https://www.em-consulte.com/article/206011/formes-progressives-primaires-de-sclerose-en-plaqu>
48. **Masson E.**  
Caractéristiques de la SEP d'emblée progressive. EM-Consulte. <https://www.em-consulte.com/article/106334/article/caracteristiques-de-la-sep-d-emblee-progressive>
49. **Hess CW, Mills KR, Murray NMF, Schriefer TN.**  
Magnetic brain stimulation: Central motor conduction studies in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1987;22(6):744–752. doi:10.1002/ana.410220611
50. **Poser S, Raun NE, Poser W.**  
Age at onset, initial symptomatology and the course of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 1982;66(3):355–362. doi:10.1111/j.1600-0404.1982.tb06856.x
51. **Naegelin Y, Naegelin P, von Felten S.**  
Association of Rituximab Treatment With Disability Progression Among Patients With Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2019;76(3):274–281.  
doi:10.1001/jamaneurol.2018.4239

52. **Masson E.**  
Place de l'EDSS dans l'évaluation précoce du handicap. <https://www.em-consulte.com/article/208501/place-de-ledss-dans-levaluation-precoce-du-handica>
53. **Masson E.**  
Rituximab dans le traitement de la sclérose en plaque : expérience du service de neurologie CHU Hassan II Fès. EM-Consulte. Accessed May 15, 2023. <https://www.em-consulte.com/article/1386862/rituximab-dans-le-traitement-de-la-sclerose-en-pla>
54. **Durozard P.**  
Efficacité et tolérance du Rituximab dans une cohorte de patients présentant une SEP rémittente avec activité inflammatoire persistante sous traitement de seconde ligne : étude observationnelle, rétrospective, multicentrique. Published online November 10, 2017:58.
55. **Hilde Marie Torgauten, Kjell-Morten Myhr, Stig Wergeland, Lars Bø, Jan H Aarseth, Øivind Torkildsen, 2021.**  
Safety and efficacy of rituximab as first- and second line treatment in multiple sclerosis - A cohort study Accessed May 15, 2023.  
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2055217320973049>
56. **Masson E.**  
Critères diagnostiques de la sclérose en plaques en neuroimagerie. EM-Consulte. Accessed May 16, 2023. <https://www.em-consulte.com/article/104343/criteres-diagnostiques-de-la-sclerose-en-plaques-e>
57. **Salzer J, Svenningsson R, Alping P.**  
Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology*. 2016;87(20):2074-2081. doi:10.1212/WNL.0000000000003331
58. **Ravnborg M, Liguori R, Christiansen P, Larsson H, Sørensen PS.**  
The diagnostic reliability of magnetically evoked motor potentials in multiple sclerosis. *Neurology*. 1992;42(7):1296-1301. doi:10.1212/wnl.42.7.1296
59. **Fischer C, Mauguière F, Ibañez V, Courjon J.**  
Visual, early auditory and somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis (917 cases). *Rev Neurol (Paris)*. 1986;142(5):517-523.
60. **Kofler B.**  
Visual and acoustic evoked potentials in multiple sclerosis. *Wien Med Wochenschr* 1946. 1985;135(1-2):35-38.

61. **Ouallet JC, Brochet B.**  
Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. *EMC – Neurol.* 2004;1(4):415–457. doi:10.1016/j.emcn.2004.05.002
62. **Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L.**  
Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6):CD008933.  
doi:10.1002/14651858.CD008933.pub2
63. **Zéphir H, Durand-Dubief F, Le Page E.**  
Fiches pratiques thérapeutiques pour la prise en charge des patients atteints de sclérose en plaques. *Prat Neurol – FMC.* Published online June 2023:S1878776223000456.  
doi:10.1016/j.praneu.2023.02.003
64. **Almatrafi YM, Babakkor MA, Irfan M.**  
Efficacy and safety of rituximab in patients with multiple sclerosis. *Neurosciences.* 2022;27(2):65–70. doi:10.17712/nsj.2022.2.20210122
65. **Scotti B, Disanto G, Sacco R, Guigli M, Zecca C, Gobbi C.**  
Effectiveness and safety of Rituximab in multiple sclerosis: an observational study from Southern Switzerland. *PLoS One.* 2018;13(5):e0197415.  
doi:10.1371/journal.pone.0197415
66. **Bar-Or A, Fawaz L, Fan B.**  
Abnormal B-cell cytokine responses a trigger of T-cell-mediated disease in MS? *Ann Neurol.* 2010;67(4):452–461. doi:10.1002/ana.21939
67. **Li R, Rezk A, Miyazaki Y.**  
Proinflammatory GM-CSF-producing B cells in multiple sclerosis and B cell depletion therapy. *Sci Transl Med.* 2015;7(310):310ra166. doi:10.1126/scitranslmed.aab4176
68. **Bar-Or – 2010 – Annals of Neurology – Wiley Online Library.**  
Abnormal B-cell cytokine responses a trigger of T-cell-mediated disease in MS?  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.21939>
69. **Bar-Or A, Calabresi PAJ, Arnold D, Markowitz C, Shafer S, Kasper LH, et al.**  
Rituximab in relapsing–remitting multiple sclerosis: a 72–week, open–label, phase I trial. *Ann Neurol.* 2008;63(3):395–400. doi:10.1002/ana.21363

70. **Naismith RT, Piccio L, Lyons JA, Lauber J, Tutlam NT, Parks BJ, et al.**  
Rituximab add-on therapy for breakthrough relapsing multiple sclerosis: a 52-week phase II trial. *Neurology*. 2010;74(23):1860–1867. doi:10.1212/WNL.0b013e3181e24373
71. **Alping P, Frisell T, Novakova L.**  
Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. 2016;79(6):950–958. doi:10.1002/ana.24651
72. **Spelman T, Frisell T, Piehl F, Hillert J.**  
Comparative effectiveness of rituximab relative to IFN- $\beta$  or glatiramer acetate in relapsing–remitting MS from the Swedish MS registry. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2018;24(8):1087–1095. doi:10.1177/1352458517713668
73. **Stubbs MJ, Low R, McGuckin S.**  
Comparison of Rituximab originator (MabThera) to biosimilar (Truxima) in patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2019;185(5):912–917. doi:10.1111/bjh.15874
74. **Mullard A.**  
Bracing for the biosimilar wave. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(5):367. doi:10.1038/nrd.2017.64
75. **Mitka M.**  
FDA: Increased HBV Reactivation Risk With Ofatumumab or Rituximab. *JAMA*. 2013;310(16):1664. doi:10.1001/jama.2013.281115
76. **Yeo W, Chan TC, Leung NWY.**  
Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27(4):605–611. doi:10.1200/JCO.2008.18.0182
77. **Ram R, Ben-Bassat I, Shpilberg O, Polliack A, Raanani P.**  
The late adverse events of rituximab therapy—rare but there! *Leuk Lymphoma*. 2009;50(7):1083–1095. doi:10.1080/10428190902934944
78. **Rommer PS, Dörner T, Freivogel K.**  
Safety and Clinical Outcomes of Rituximab Treatment in Patients with Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica: Experience from a National Online Registry (GRAID). *J Neuroimmune Pharmacol Off J Soc NeuroImmune Pharmacol*. 2016;11(1):1–8. doi:10.1007/s11481-015-9646-5

79. **George V. Despoina M. Maria N. Anastasia G. Constatinos K.**  
Rituximab as rescue therapy for agressive pediatric multiple sclerosis
80. **Alexandra S. MD Ellen M. Mowy MD. MCR Scott D. Newsome**  
Early agressive treatment approaches for multiples sclerosis
81. **Chris Hollen, Jessica Rice, Michelle Park and V. Yadav**  
Rituximab for treatment of refractory multiple sclerosis relapses during pregnancy

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ  
قَسَمُ الطَّيِّبِ

أَقْسَمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ  
أَنْ أَر\_اقِبَ اللَّهَ فِي مَهْنَتِي  
وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَحْوَارِهَا؛ فِي  
كُلِّ الضُّرُوفِ وَالْأَحْوَالِ، بِإِخْلَافٍ وَسُعْرِ فِي اسْتِنْقَاحِهَا  
مِنَ الْفَلَاكِ وَالْمَرَضِ وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ  
وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ وَأَكْتُمَ  
سِرَّهُمْ،

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الْحَوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِخْلَافٍ  
رِعَايَتِي الصَّيِّئَةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ وَالصَّالِحِ،  
وَالصَّادِقِ وَالْعَدُوِّ  
وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى صَلْبِ الْعِلْمِ أَسْخَرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا  
لِأَعْمَالِهِ

وَأَنْ أَوْقِرَ مَنْ عَظَمَنِي، وَأَعْلَمَ مَنْ يَصْغُرُنِي، وَأَكُونَ أَخًا  
لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمَهْنَةِ الصَّيِّئَةِ، مُتَعَلِّمًا مِنَ الْبِرِّ  
وَالتَّقْوَى

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مُصْحَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي،  
نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُنَا الْجَاهُ اللَّهُ وَرَسُولُهُ وَالْمُؤْمِنِينَ  
وَاللَّهُ عَلَيَّ مَا أَقُولُ شَهِيدٌ



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

أطروحة رقم 302

سنة 2023

# التكفل بعلاج التصلب اللويحي بالمركز الإستشفائي الجامعي مراكش

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2023/06/21

من طرف

**السيد جنروزو كوريا بيدرو**

المزاداد في 19 دجنبر 1995 بلواندا - أنكولا.

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

**الكلمات الأساسية:**

التصلب المتعدد العدواني - علم الأوبئة - التشخيص - العلاج - التطور.

## اللجنة

الرئيسة

**ن. لوهاب**

السيدة

أستاذة في أمراض الدماغ والأعصاب

المشرف

**ج. أومرزوق**

السيد

أستاذ في أمراض الدماغ والأعصاب

الحكام

**م. الشرع**

السيد

أستاذ مبرز في طب وظائف الأعضاء



