



**HAL**  
open science

# Facteurs pronostiques d'évolution chez les patients traités par Rituximab pour une sclérose en plaques de forme primaire progressive ou secondairement progressive

Bryan Lawson

► **To cite this version:**

Bryan Lawson. Facteurs pronostiques d'évolution chez les patients traités par Rituximab pour une sclérose en plaques de forme primaire progressive ou secondairement progressive. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03969724

**HAL Id: dumas-03969724**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03969724>**

Submitted on 3 Feb 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



**Université de Picardie Jules Verne**

**Faculté de médecine Amiens**

Année 2022

Thèse n° 2022 - 117

**FACTEURS PRONOSTIQUES D'EVOLUTION CHEZ  
LES PATIENTS TRAITES PAR RITUXIMAB POUR  
UNE SCLEROSE EN PLAQUES DE FORME  
PRIMAIRE PROGRESSIVE OU SECONDAIRE  
PROGRESSIVE**

**Diplôme d'Etudes Spécialisées de Neurologie**

**Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en médecine**

**Soutenue le 4 octobre 2022**

**par Bryan LAWSON**

Directeur de thèse : Docteur Abdullatif AL KHEDR

Président du jury : Professeur Olivier GODEFROY

Membres du jury : Docteur Abdullatif AL KHEDR

Professeur Olivier GODEFROY

Professeur Jean-Marc CONSTANS



## Remerciements

**Monsieur le Docteur Abdullatif AL KHEDR**  
**Praticien Hospitalier**  
**Service de Neurologie**  
**Responsable du Centre de ressources et de compétences sur la sclérose en plaques Picardie**

Cher Docteur,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'être mon directeur de thèse.

Je vous remercie également pour vos enseignements sur les pathologies inflammatoires dont vous m'avez fait bénéficier tout au long de mon internat. Je vous remercie aussi de la confiance que vous m'avez témoigné pour la confection de cette thèse. Vous avez su me transmettre votre passion pour la sclérose en plaques et ce depuis mon tout premier semestre à Saint-Quentin et m'avez conforté dans mon envie de choisir ce domaine de la neurologie pour me surspécialiser.

**Monsieur le Professeur Olivier GODEFROY**  
**Professeur des Universités-Praticien Hospitalier**  
**(Neurologie)**  
**Directeur du Laboratoire de Neurosciences Fonctionnelles et Pathologies (UR UPJV 4559).**  
**Chef du Service de Neurologie**  
**Pôle "Autonomie"**  
**Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques**

Cher professeur,

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger et présider cette thèse.

Je vous suis très reconnaissant pour votre enseignement tout au long de mon internat et pendant mon M1 ainsi que pour votre accueil dans le service de Neurologie. Je vous remercie aussi pour la passion que vous m'avez transmis pour les articles scientifiques ainsi que pour les statistiques, ces éléments m'ayant donné l'envie de faire par moi-même (peut-être à tort ?) les statistiques de ce travail de thèse.

**Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS**  
**Responsable du centre d'activité de Neuroradiologie**  
**Coresponsable de l'équipe Universitaire CHIMERE**  
**Coordonnateur du DES d'Imagerie Médicale**  
**Responsable Médical et de la recherche clinique sur l'IRM de recherche du GIE Faire Faces**  
**Professeur des Universités-Praticien Hospitalier**  
**(Radiologie et Imagerie médicale)**  
**Pôle Imagerie**

Cher Professeur,

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger cette thèse.

Je vous remercie également pour votre enseignement sur la neuroradiologie dont j'ai bénéficié notamment au cours des différents staffs. Je vous remercie aussi pour votre gentillesse et votre grande accessibilité.

Je remercie mes chefs lors de mes débuts à Saint-Quentin, Dr Bouffeteau, Dr El Khouli, Dr Mejias, Dr Bernardi, Dr Bourghol, Dr Daoud et Dr Meli.

Je remercie également mes chefs lors de mon passage à Abbeville, Dr Canaple, Mathilde et Catalina.

Je tiens à remercier toute l'équipe médicale et paramédicale du service de Neurologie et des EFSN.

Je remercie l'ensemble de mes chefs du service de neurologie, Dr Lamy, Dr Canaple, Audrey, Claire, Emmanuel, Felix, Dr Tir, William, Mélanie, Alexandre, Mickael et Daniela.

Plus spécifiquement concernant cette thèse, Elisa pour ton aide inattendue sur mes stats un samedi de garde. Ines pour m'avoir transmis ton gout pour la SEP, un peu moins pour les taquets quotidiens...

Je remercie aussi l'ensemble de mes chefs des EFSN, Pr Szurhaj, Pr Macron, Mélodie, Simone, Bertille et Phillippe.

Je remercie tous mes cointernes, Isma mon frerot depuis la journée d'accueil avant même de débiter l'internat, Valentine pour ta bonne humeur contagieuse et ta patience en toutes circonstances, Cédric pour ton humour parfois (souvent) un peu lourd, Eva vers qui je me tourne lorsque j'ai besoin d'infos ou d'aide pour tout et n'importe quoi, Lydia et Carole pour m'avoir motivé lorsque je procrastinais encore et encore mon recueil de données pour cette thèse, Niels, PA, Alexis, Gabriel, Claire, Ranshi, Julia, Cherifa, Grégoire, Jérémy et Bilel.

Je remercie mes amis amiénois, que j'ai connu pour la plupart lors de mon inoubliable 1<sup>er</sup> semestre d'internat à Saint-Quentin, Charlotte notamment pour ton aide in extremis pour trouver le lieu du pot, Zaïneb pour ta bonne humeur et ta bienveillance, Alexis, Amelie, Benjamin, Basile, Charlotte, Clément, JB, Lucie, Quentin, Thomas, Damien, Emilion.

Je remercie mes amis du 78, présents since day one, des mots ne sauraient exprimer les liens qui nous unissent, je vous considère comme des frères, Alexandre (le Charp), Yanis, Arthur, Nicolas, Alexandre et Maxime.

Je remercie mes amis parisiens et promet de donner plus de nouvelles à l'avenir, Bastos, Aurélie, Covy, PA, Jeanne, Emma, Guigui, Iliana, Sam, Saumon, Tib, Seb et Victoria.

Je remercie tous mes grand parents, cousins, cousines, oncles et tantes et particulièrement tata Thimo pour m'avoir accueilli chez toi lors de ma première année de médecine.

Je remercie mes frères, pour votre présence à mes côtés depuis mon plus jeune âge, Will, Jordan, Howard, Cocovi.

Je remercie ma mère et ma grand-mère, pour vos encouragements et votre soutien sans faille pendant toutes mes années d'études.

Je remercie mon père, pour ta confiance en moi et l'exemple que tu as été pour moi dès mon plus jeune âge.

## Résumé

**Contexte et objectif :** Le Rituximab est de plus en plus prescrit hors AMM chez les patients présentant une forme secondairement progressive (SP) ou primaire progressive (PP) de sclérose en plaques (SEP). Cependant l'évolution de ces patients une fois le traitement instauré est très hétérogène, L'objectif de cette étude était donc d'en savoir plus sur l'efficacité et la sécurité du Rituximab dans cette indication ainsi que de déterminer les caractéristiques associées à une aggravation ou non de la maladie une fois le traitement introduit

**Méthodes :** Un total de 56 patients font l'objet de cette étude. Les analyses ont porté sur les 12 premiers mois de traitement. La proportion de patients ayant présenté une aggravation dans les 12 mois précédents et les 12 mois suivant l'introduction du RTX a été observé, La proportion de patients libres d'aggravation dans les groupes SP et PP a également été observé, une différence de risque de survenue d'aggravation entre les groupes SP et PP a été recherché, une corrélation entre les caractéristiques des patients et l'évolution du score EDSS a été également recherché, les caractéristiques cliniques et radiologiques pouvant être facteurs pronostiques de la survenue d'une aggravation ont aussi été recherchées..

**Résultats :** Il était objectivé une stabilité du score EDSS à 12 mois dans le groupe PP (5,8) ainsi que PP avec SP (6) et une légère aggravation dans le groupe SP (6,1). Dans les 12 mois précédents l'introduction du traitement par Rituximab, 8 patients (44,4%) du groupe PP et 18 patients (47,4%) du groupe SP ont présenté une aggravation. Au cours du suivi de 12 mois après l'introduction du Rituximab, 4 patients (22,2%) du groupe PP et 9 patients (23,7%) du groupe SP ont présenté une aggravation. Il n'a pas été décelé de différence significative d'aggravation entre le groupe PP et SP, au cours du suivi de 12 mois ( $\chi^2=0,011$  ;  $p=0,916$ ). L'évolution du score EDSS était corrélée significativement avec le nombre de lésions T2 caractéristiques ( $\rho=0,283$   $p=0,046$ ) sur l'IRM cérébrale, le nombre de lésions T2 périventriculaires ( $\rho=0,295$  ;  $p=0,037$ ), le nombre de lésions T2 sous-tentorielles ( $\rho=0,281$  ;  $p=0,048$ ) et le nombre de black holes ( $\rho=0,289$  ;  $p=0,042$ ). Les facteurs pronostiques de la survenue d'une aggravation étaient l'âge lors du diagnostic de SEP (HR=4,777 ;  $p=0,038$ ), l'âge lors de l'initiation du Rituximab (HR=0,224 ;  $p=0,038$ ) et la durée d'évolution de la maladie du diagnostic au traitement (HR=4,516 ;  $p=0,044$ )

**Conclusion :** Ce travail a permis d'observer que dans une population de patients présentant une SEP PP ou SP, une moindre proportion de patients présentent une aggravation dans l'année suivant l'introduction d'un traitement par Rituximab que dans l'année précédente, que suite à l'introduction de ce traitement il n'est pas observé de différence significative entre le groupe PP et SP concernant la proportion de patients s'aggravant, qu'il semble exister une corrélation entre l'évolution du score EDSS et le nombre de lésions T2 caractéristiques sur l'IRM cérébrale, le nombre de lésions T2 périventriculaires, le nombre de lésions T2 sous-tentorielles ainsi que le nombre de black holes et que le risque de présenter une aggravation semble augmenté par l'âge au diagnostic de la maladie et la durée d'évolution de la maladie depuis le diagnostic.

# TABLE DES MATIERES

<b>I - Introduction</b> .....	<b>4</b>
A. Les formes progressives de sclérose en plaques et leurs critères diagnostiques .....	4
1) Forme primaire progressive .....	5
2) Formes secondairement progressive .....	5
3) Evaluation du handicap .....	6
4) Examens complémentaires.....	6
a. IRM.....	6
b. Ponction lombaire.....	7
B. Immunopathologie de la sclérose en plaques .....	7
1) Inflammation et neurodégénérescence .....	8
2) Focus sur le lymphocyte B dans la sclérose en plaques.....	9
C. Utilisation du Rituximab dans les formes progressives de sclérose en plaques .....	10
<b>II - Objectif</b> .....	<b>11</b>
<b>III - Population et méthodes</b> .....	<b>12</b>
A. Population.....	12
B. Caractéristiques de la population étudiée .....	12
C. Imagerie .....	13
1) Acquisition IRM .....	13
2) Analyse visuelle des lésions de sclérose en plaques .....	13
D. Critères de jugement .....	13
E. Analyses statistiques.....	14
<b>IV - Résultats</b> .....	<b>16</b>
<b>V - Discussion</b> .....	<b>22</b>
<b>VII - Bibliographie</b> .....	<b>26</b>
<b>VIII - Annexe</b> .....	<b>30</b>

## Abréviations

**9HPT** : 9 hole peg test

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché

**BHE** : Barrière hémato encéphalique

**BOC** : Bandes oligoclonales

**EDMUS** : European Database for Multiple Sclerosis

**EDSS** : Expanded disability status scale

**HDJ** : Hôpital de jour

**LCR** : Liquide céphalo rachidien

**MSFC** : Multiple sclerosis functional composite measure

**PASAT** : paced auditory serial test

**PP** : Primaire progressive

**SCI** : Syndrome Clinique isolé

**SDMT** : Symbol digit modality test

**SEL** : Slowly Extending lesion

**SEP** : Sclérose en plaques

**SMR** : Service médical rendu

**SP** : Secondairement progressive

**SRI** : Syndrome radiologique isolé

**T25FWT** : Timed 25 foot walk



## **I - Introduction**

La sclérose en plaques (SEP) est une pathologie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central. Elle touche typiquement des patients entre 20 et 40 ans et est donc à ce titre la première cause de handicap sévère non traumatique de l'adulte jeune. Elle est caractérisée par l'hétérogénéité de sa symptomatologie, de ses formes évolutives ainsi que de son pronostic.

Bien que la classification de ses formes évolutives ait changé au cours des années, on distingue classiquement : la forme rémittente récurrente (RR), concernant initialement 85% des patients, évoluant par poussées caractérisées par la survenue de signes neurologiques nouveaux ou non, pouvant par la suite récupérer complètement ou partiellement ; la forme primaire progressive, concernant 15% des patients, caractérisée par une progression du handicap dès le début de la maladie ; la forme secondairement progressive qui concerne les patients ayant eu un mode d'entrée rémittent récurrent dans la maladie, avec installation ensuite d'une progression continue du handicap [1] [2] [Annexe 1].

Il a précédemment été émis l'hypothèse que la forme RR serait sous tendue par un mécanisme physiopathologique inflammatoire en opposition aux formes SP et PP qui seraient sous tendues par un mécanisme neurodégénératif, ce qui expliquerait l'échec des nombreuses thérapies immunosuppressives dans les formes PP et SP. Nous savons à présent que cette simplification est inexacte et que le processus dégénératif est présent dès les stades initiaux de la maladie tout comme l'inflammation, bien que de topographie différente, reste présente aux stades plus tardifs et progressifs [3] [4].

Si l'arsenal thérapeutique disponible pour traiter les formes RR est de plus en plus fourni chaque année il n'en est pas de même pour les formes SP et PP. En effet l'Ocrelizumab, un anticorps monoclonal anti-CD 20 ciblant donc les lymphocytes B, ayant montré une certaine efficacité, a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement des SEP PP sous certaines conditions, cependant compte tenu d'un avis de la HAS concluant à une absence de service médical rendu (SMR), ce médicament a été déremboursé. Concernant la SEP SP, l'Ocrelizumab peut être utilisé en cas de signes d'activité de la maladie c'est à dire soit la survenue d'une poussée soit l'apparition d'une nouvelle lésion inflammatoire sur l'IRM encéphalique ou médullaire.

C'est dans cet esprit que cette thèse s'intéressera au Rituximab, un anticorps monoclonal anti-CD 20, prescrit de plus en plus fréquemment hors AMM dans le traitement des SEP SP et PP, afin d'en étudier l'efficacité ainsi que de tenter de déterminer les facteurs pronostiques d'évolution chez les patients bénéficiant de ce traitement pour une SEP PP ou SP.

### **A. Les formes progressives de sclérose en plaques et leurs critères diagnostiques**

Le diagnostic de sclérose en plaques repose sur la dissémination dans le temps et l'espace des symptômes et/ou des lésions [Annexe 2] et l'absence de meilleure explication. Les critères de McDonald de 2017 intègrent par ailleurs la présence d'une inflammation dans le liquide céphalo rachidien (LCR) mise en évidence par la présence de bandes oligoclonales témoignant d'une

synthèse intrathécale d'immunoglobulines et pouvant se substituer au critère de dissémination temporelle [2].

La classification la plus récente des phénotypes de sclérose en plaques utilise comme point central les notions de progression et d'activité, les formes SP et PP sont dorénavant regroupées sous le terme de formes progressives : actives ou non actives ; avec ou sans progression.

L'activité est définie cliniquement par la survenue de nouveaux symptômes ou leurs majorations de façon aiguë ou subaiguë suivies d'une récupération complète ou partielle en l'absence de fièvre ou d'infection. Elle est définie radiologiquement sur l'IRM par l'apparition d'une lésion en séquence T1 prenant le contraste à l'injection de Gadolinium ou l'apparition d'une nouvelle lésion en séquence T2 ou encore la majoration en taille d'une lésion T2 préexistante.

La progression est définie cliniquement par l'aggravation objective du déficit neurologique sans récupération, généralement sur une période d'au moins 1 an [5] [6].

Malgré cette évolution de la nomenclature, la classification en SEP SP et PP reste encore largement utilisée.

### **1) Forme primaire progressive**

Le diagnostic de SEP PP repose sur l'aggravation progressive, sur au moins un an, des symptômes dès le début de la maladie ainsi que sur la présence de deux critères paracliniques sur trois parmi : (1) la présence d'au moins une lésion en hypersignal sur la séquence T2 de l'IRM cérébrale dans au moins une des trois régions caractéristiques (périventriculaire, juxtacorticale ou corticale, sous tentorielle) ; (2) la présence d'au moins deux lésions en hypersignal sur la séquence T2 de l'IRM médullaire ; (3) la présence de BOC dans le LCR [7] [Annexe 3].

### **2) Forme secondairement progressive**

La forme SP est caractérisée par la survenue d'une aggravation progressive du handicap, indépendamment de poussées, faisant suite à un mode d'évolution initialement rémittent récurrent. Il s'agit de la deuxième forme la plus fréquente, survenant en moyenne après 15 ans d'évolution RR mais avec l'avènement des traitements ce chiffre tend à se modifier, certaines études suggérant en effet que la phase SP survient à présent avec un plus long délai [8] [9].

Le diagnostic de forme SP serait en moyenne retardé de 3 ans [10]. En effet la mise en évidence d'une transition vers une forme SP est rendue difficile par le manque de critères consensuels mais également par le fait qu'environ 30% des patients présentent encore des poussées bien qu'étant passés en phase progressive [11] ce qui amène fréquemment à les classer plus longtemps en forme RR.

### **3) Evaluation du handicap**

L'Expanded disability status scale (EDSS) [12] développé par Kurtzke en 1983 permet de coter et de suivre l'évolution du handicap neurologique des patients atteints de SEP [Annexe 4]. Cependant ce score est régulièrement pris à défaut pour le suivi de l'aggravation du handicap chez les patients présentant des formes progressives de la maladie, notamment du fait d'un manque de sensibilité pour évaluer les fonctions des membres supérieurs ainsi que la cognition mais également du fait d'une focalisation sur l'ambulation au-dessus d'un score à 4.0 chez des patients dont l'aggravation est plus insidieuse [13].

Un autre score pouvant être utilisé pour évaluer la progression du handicap est le Multiple sclerosis functional composite measure (MSFC), il est composé de trois tests : le timed 25-foot walk (T25FT) évaluant les membres inférieurs, le 9-hole peg test (9HPT) évaluant les membres supérieurs et le paced auditory serial test (PASAT) évaluant la cognition [14] [15]. Il a été démontré qu'une aggravation de 20% ou plus en 6 mois sur les scores au 9HPT et au T25FWT permet de déceler les patients présentant une progression [13]. Un autre test fréquemment utilisé et ayant prouvé sa validité pour évaluer la cognition est le Symbol digit modality test (SDMT) [16].

Néanmoins, seul le score EDSS [12] est validé par le Comité des médicaments à usage humains de l'Agence Européenne des Médicaments en tant que méthode primaire d'évaluation du handicap dans la SEP, le score MSFC pouvant n'être utilisé qu'en tant que critère de jugement secondaire [17].

### **4) Examens complémentaires**

Les examens complémentaires principaux utilisés pour le diagnostic de SEP qu'elle qu'en soit sa forme évolutive sont l'IRM cérébrale et médullaire ainsi que l'étude du liquide céphalo rachidien (LCR), ces deux examens font parties des critères diagnostiques.

#### **a. IRM**

Les séquences IRM recommandées à l'étage cérébral sont : au moins une séquence T2 ou T2 Flair dans le plan axial, une séquence T2 Flair dans le plan sagittal, une séquence T1 après injection de Gadolinium et en option une séquence T1, une séquence diffusion en axial et une séquence d'imagerie en double inversion récupération. Au niveau médullaire sont recommandées, au moins une séquence T2 ou une imagerie STIR et une séquence T1 après injection de Gadolinium [18] [19].

Les lésions cérébrales évocatrices de SEP sont de tailles allant de quelques millimètres à centimètres, ovoïdes avec un grand axe perpendiculaire aux ventricules, de topographie périventriculaire, juxtacorticale ou sous-tentorielle. Les lésions médullaires sont le plus souvent postérieures, à l'étage cervicale et étendues sur moins de 3 corps vertébraux. Une prise de contraste à l'injection de Gadolinium signe un caractère récent des lésions (généralement moins de 3 mois) [20] [Annexe 5].

Il n'existe actuellement pas de critères d'imagerie permettant de distinguer les formes progressives de SEP cependant certaines spécificités sont observables notamment une plus forte

prévalence des lésions corticales et juxtacorticales dans les formes PP [21] [Figure 1b]. De même, ces lésions corticales de la substance grise ainsi que l'atteinte de la substance grise de la moelle sont présentes dès les stades les plus précoces des formes RR mais sont plus prévalentes à la phase progressive. Les *Slowly Expanding Lesions* (SEL) correspondant à des plaques chroniques actives sans rupture de la barrière hématoencéphalique (BHE), sont également plus fréquentes dans les formes progressives et seraient associées à des formes plus agressives de maladie ainsi qu'à une durée plus courte avant la transition vers une forme progressive. Les infiltrats leptoméningés, correspondant à des follicules lymphoïdes ectopiques, bien que présents dans toutes les formes sont davantage prévalents dans les SEP PP et sont associés aux lésions corticales et à la perte axonale et [22] [23]. Les black holes, des lésions en hyposignal sur les séquences T1 persistant pendant plus de 6 mois, seraient associés à la sévérité du handicap [24] [Figure 1a]. L'atrophie de la substance grise cérébrale ainsi que l'atrophie de la moelle spinale mesurée au niveau cervical sont également plus prépondérantes dans les formes progressives [25] [26] [Figure 1c].



Figure 1. Caractéristiques en IRM des formes progressives de SEP [f]

### b. Ponction lombaire

L'intérêt de la ponction lombaire dans le diagnostic de la SEP est dorénavant largement validé, en effet la présence de bandes oligoclonales dans le liquide céphalo rachidien (LCR) peut se substituer au critère de dissémination temporelle [2] mais fait également parti des trois critères du diagnostic de SEP PP [7].

Il n'y a actuellement pas de biomarqueur biologique utilisé en routine permettant de faire la distinction entre les formes évolutives de SEP. On peut cependant noter certains biomarqueurs actuellement à l'étude notamment les bandes oligoclonales IgM qui seraient facteurs de risque d'un passage plus précoce à une forme SP et dont les niveaux dans le LCR seraient plus élevés chez les patients présentant une forme PP [27].

## B. Immunopathologie des formes progressives de sclérose en plaques

### 1) Inflammation et neurodégénérescence

La sclérose en plaques est une pathologie inflammatoire du système nerveux central (SNC) caractérisée par des processus d'inflammation, de démyélinisation et de dégénérescence axonale. Il est théorisé que le processus inflammatoire est prédominant dans les formes rémittentes récurrentes tandis que dans les formes progressives le processus neurodégénératif prédomine [28]. La physiopathologie des formes progressives est caractérisée par une inflammation chronique derrière la BHE avec une activation de la microglie ainsi qu'une participation des astrocytes et des lymphocytes B et T. Cette inflammation aboutit notamment à une production de dérivés oxygénés et nitrés réactifs entraînant des lésions mitochondriales et axonales et finalement une neurodégénérescence [29] [30] [31] [Figure 2].

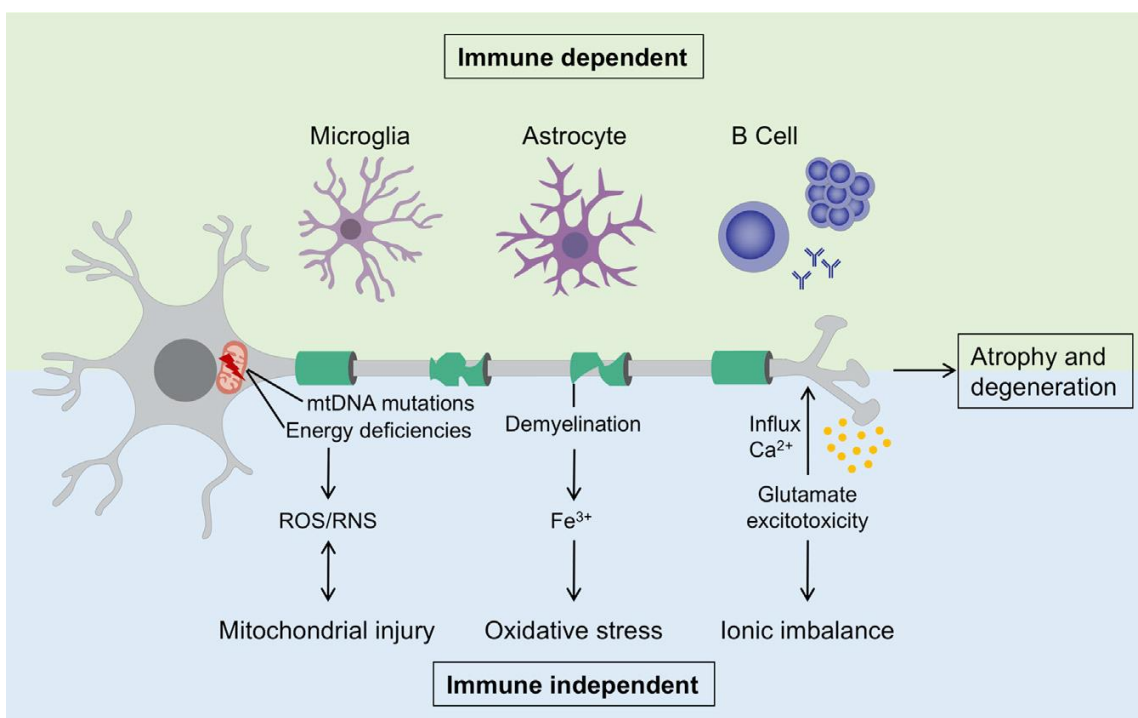


Figure 2. Physiopathologie des formes progressives [30]

## 2) Focus sur le lymphocyte B dans les formes progressive de sclérose en plaques

Les lymphocytes B subissent une expansion clonale dans le SNC et participent grandement au développement d'une inflammation continue et compartimentée, indépendamment du compartiment périphérique. Il est théorisé qu'ils jouent le rôle de cellules mémoires tissulaires et stimulent les lymphocytes T pro inflammatoires mais également sécrètent des cytokines pro inflammatoires notamment le TNF alpha et les IL 6 permettant de recruter d'autres cellules pro inflammatoires tel les astrocytes et macrophages et d'entraîner ainsi des lésions en continue [Figure 3].

De surcroît, des follicules ectopiques de lymphocytes B sont retrouvés dans les méninges des patients présentant des formes progressives, leurs présences est associée à un âge de début de la maladie plus jeune, la démyélinisation corticale, une activation de la microglie, une perte de neurones et un handicap irréversible. D'autre part des infiltrats riches en cellules B ont récemment été découverts dans les lésions corticales des patients présentant une SEP [32] [33].

Le fait qu'une sécrétion intrathécale d'immunoglobulines soit retrouvée chez plus de 85% des patients présentant une SEP plaide en faveur d'un rôle pathogène des lymphocytes B. Un autre fait plaidant pour un rôle central du lymphocyte B dans la physiopathologie de la SEP est l'association démontrée entre le risque de SEP et l'allèle HLA-DRB1\*15 codant pour des protéines du complexe d'histocompatibilité de classe 2 trouvé essentiellement sur les lymphocytes B et les cellules myéloïdes [34], la présence de cet allèle augmenterait de 2 à 6 fois le risque de développer la maladie [35].

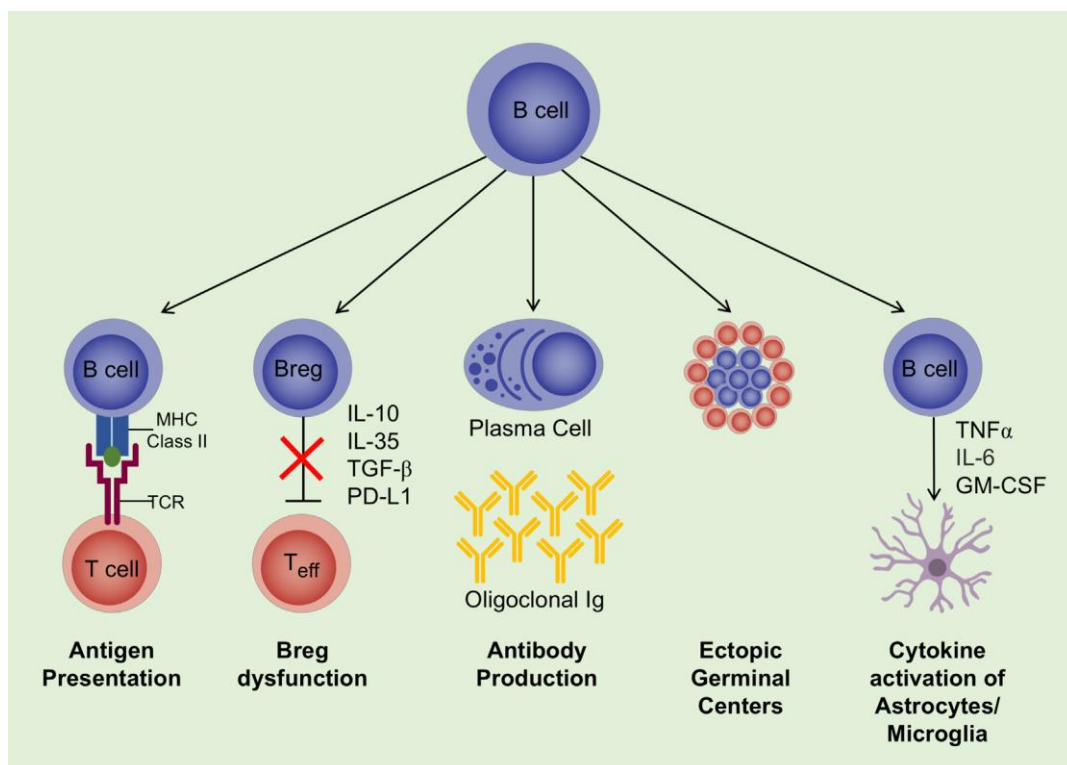


Figure 3. Rôle pathogène des lymphocytes B dans la sclérose en plaques [30]

## **C. Utilisation du Rituximab dans les formes progressives de sclérose en plaques**

Le Rituximab est le premier anticorps monoclonal anti CD20 développé et a obtenu sa première AMM en 1998, dans le traitement des lymphomes. Il est actuellement indiqué entre autres dans les leucémies lymphoïdes chroniques, certains lymphomes, la polyarthrite rhumatoïde ; un recul important sur ses données de sécurité est donc disponible. Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique de type IgG1, ciblant spécifiquement l'antigène de surface CD20, une protéine transmembranaire exprimée par les lymphocytes B au cours de leur maturation et peu exprimée par leurs progéniteurs B et les plasmocytes. En se fixant au CD20 il entraîne la lyse des lymphocytes B, d'une part du fait d'une migration transmembranaire du CD 20 déclenchant ensuite une voie de protéine kinase C aboutissant à une apoptose, d'autre part en activant le complexe d'attaque membranaire ainsi que le recrutement de monocytes et de lymphocytes Natural Killer [36].

La posologie la plus couramment utilisée dans la SEP est, pour l'induction, de 1000 mg le premier jour de traitement, suivi d'une seconde perfusion de 1000 mg à 15 jours d'intervalle. Par la suite l'entretien est généralement, sans consensus, effectué par une perfusion de 1g tous les 6 mois.

Le Rituximab est donc, depuis plusieurs années, utilisé hors AMM, avec une efficacité variable, dans le traitement des SEP de formes progressives. En effet l'étude Olympus de 2009 comparant le Rituximab à un placebo dans le traitement des SEP PP, à défaut de montrer une différence significative sur le délai d'aggravation du score EDSS, a démontré un ralentissement de l'augmentation de la charge lésionnelle T2 en IRM ainsi qu'un ralentissement de l'aggravation du score EDSS chez les patients de moins de 51 ans avec des signes d'activité radiologique, plaidant pour l'utilité du traitement chez certains patients sélectionnés [37]. Cette utilisation a été confortée par les résultats des études sur l'Ocrelizumab, un anticorps monoclonal humanisé présentant le même mécanisme d'action anti CD20 et ayant reçu une AMM dans le traitement des SEP PP mais uniquement à un stade précoce en termes de durée d'évolution de la maladie et de niveau du handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire. Cette indication fait suite aux données de l'étude ORATORIO ayant démontré une supériorité de l'Ocrelizumab contre placebo pour ralentir l'aggravation du handicap et limiter l'augmentation de la charge lésionnelle T2 sur l'IRM dans les SEP de forme PP [38] [39].

Dans les SEP de forme SP, les effets du Rituximab sont plus discutés, en effet une étude prospective n'a pas montré de supériorité par rapport à l'Acétate de Glatiramère pour ralentir la progression sur 12 mois [40]. En revanche une étude rétrospective a montré sur une durée allant jusqu'à 10 ans que les patients traités par Rituximab avait un ralentissement de l'aggravation de leur score EDSS comparativement aux patients non traités par Rituximab [41].

Il est important de considérer cependant que le Rituximab est un traitement avec un effet immunodéprimant important, en effet il a été montré qu'il est chez les patients présentant une SEP l'un des immunosuppresseurs les plus associés à la survenue d'infection sérieuses [42] et

il est également démontré que la réponse aux vaccins contre le Covid 19 est fortement diminuée chez les patients traités par Rituximab [43].

Compte tenu des risques liés au Rituximab et la fragilité des patients en bénéficiant, il semble nécessaire de bien mesurer la balance bénéfice risque avant l'instauration du traitement. C'est dans cet esprit que ce travail a pour but de déterminer les facteurs pronostiques d'évolution sous Rituximab afin de pouvoir identifier les patients qui en tireront le plus grand bénéfice.

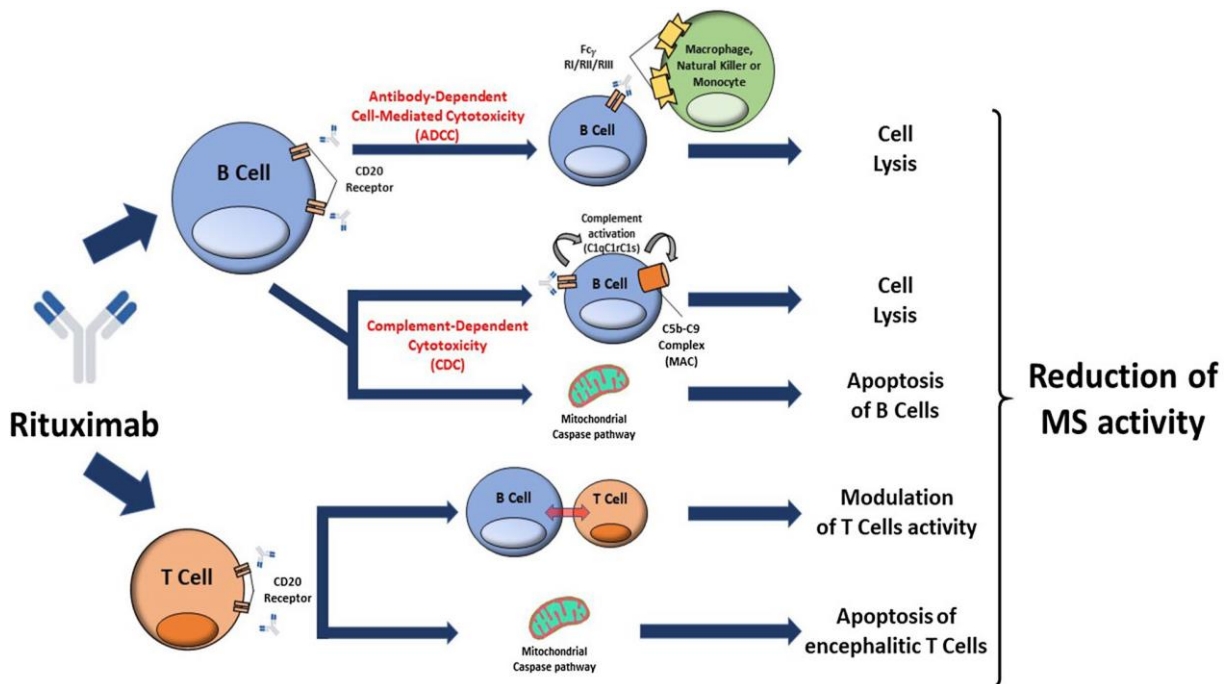


Figure 4. Mécanisme d'action du Rituximab [44]

## II - Objectif

Ce travail avait pour objectif, chez une population de patients traités par Rituximab pour une sclérose en plaques de forme primaire progressive ou secondairement progressive, d'observer l'efficacité et les effets indésirables du traitement, ainsi que de tenter de déterminer les facteurs cliniques, démographiques ou radiologiques pronostiques de l'évolution.



### **III - Population et méthodes**

#### **A. Population**

Les patients étaient éligibles s'ils avaient été pris en charge au CHU Amiens Picardie (CHUAP), présentaient une sclérose en plaques de forme primaire progressive ou secondairement progressive et avaient bénéficié d'au moins 6 mois de traitement et ceux quelques soient leurs âges ou leurs antécédents.

Les critères d'exclusion étaient le fait de présenter une SEP de forme non SP ou PP, l'existence d'un doute diagnostique sur la pathologie, un traitement par Rituximab de moins de 1 an, un traitement par Rituximab pour une autre pathologie concomitante, l'absence données sur le score EDSS et l'absence d'imagerie cérébrale de moins de deux ans disponible.

La majorité des patients bénéficiaient initialement d'une perfusion de 1g de Rituximab puis une autre à 15 jours d'intervalle puis tous les 6 mois en hôpital de jour (HDJ) soit au CHU Amiens Picardie soit au CH de Saint-Quentin. Ils étaient également suivis en consultation par leurs neurologues de manière régulière.

Parmi les 78 patients éligibles, 56 ont été inclus de manière rétrospective et font l'objet de cette étude.

#### **B. Caractéristiques de la population étudiée**

Les données ont été collectées de façon prospective et analysées de manière rétrospective en utilisant les courriers de consultations, les courriers d'HDJ, les bilans biologiques, les informations de la base de données EDMUS ainsi que les IRM cérébrales et médullaires disponibles au CHUAP.

Ces données concernaient : la forme de SEP, le sexe, l'âge, les facteurs de risques cardiovasculaires, les comorbidités psychiatriques, les autres antécédents, la cognition, la présence d'activité clinique ou radiologique dans les 2 dernières années, les traitements de fond précédents, les autres traitements concomitants, la date des premiers symptômes et leurs clinique, le mode d'entrée dans la maladie (notamment la présence initiale d'un syndrome clinique isolé (SCI) ou d'un syndrome radiologique isolé (SRI)), la durée d'évolution de la maladie, la présence de troubles vésico-sphinctériens, le suivi par un médecin rééducateur, le suivi par un kinésithérapeute, les caractéristiques des lésions de SEP des dernières IRM encéphaliques et médullaires avant l'introduction du traitement, les caractéristiques du LCR, la numération lymphocytaire, le dosage des immunoglobulines.

L'activité était définie cliniquement par la survenue d'une poussée et radiologiquement par la présence d'une prise de contraste en séquence T1 injectée d'une lésion de SEP ou l'apparition d'une nouvelle lésion visible en séquence T2.

Les caractéristiques de l'IRM la plus récente avant l'instauration du traitement étaient analysées. La durée de traitement était définie comme le temps entre la première perfusion et les dernières données disponibles. Pour les patients ayant arrêté le traitement, les données étaient collectées jusqu'à 6 mois après.

Des prélèvements sanguins avec une détermination de la numération formule sanguine ainsi qu'une recherche de syndrome inflammatoire biologique étaient réalisées avant chaque perfusion. Un examen cytobactériologique des urines était également réalisé.

## **C. Imagerie**

### **1) Acquisition IRM**

Les séquences IRM à l'étage cérébral comprenaient au moins une séquence T2 ou T2 Flair dans le plan axial, une séquence T2 Flair dans le plan sagittal, une séquence T1 après injection de Gadolinium et en option une séquence T1, une séquence diffusion dans le plan axial et une séquence d'imagerie en double inversion récupération. Au niveau médullaire les séquences comprenaient au moins une séquence T2 ou une imagerie STIR et une séquence T1 après injection de Gadolinium.

### **2) Analyse visuelle des lésions de sclérose en plaques**

Les lésions de SEP étaient définies à l'étage encéphalique comme des hypersignaux visibles en séquence IRM T2 ou Flair, de taille allant de quelques millimètres à centimètres, ovoïdes et n'évoquant pas une autre origine (leucopathie vasculaire, ischémie, masse tumorale, dégénérescence Wallerienne, artefact). A l'étage médullaire elles étaient définies comme des hypersignaux en séquence T2 ou STIR, n'évoquant pas une autre étiologie.

L'activité radiologique était définie comme une prise de contraste d'une lésion en séquence T1 après injection de gadolinium ou l'apparition d'une nouvelle lésion en séquence T2 comparativement à la précédente IRM.

Les black holes étaient définis comme des lésions en hyposignal en séquence T1 et non évocatrice d'une autre origine (ischémie, dilation d'espace de Virchow Robin, masse tumorale).

Les lésions caractéristiques, en référence aux lésions dont la topographie fait partie des critères diagnostiques de la maladie (périvericulaire, juxtacorticale, corticale, sous tentorielle), étaient recueillies pour les lésions encéphaliques et le segment atteint (cervical, thoracique, lombaire ou cône terminal) était recueilli pour les lésions médullaires.

## **D. Critères de jugement**

Le critère de jugement principal était basé sur l'évolution du score EDSS à 6 mois puis 1 an de l'introduction du traitement par Rituximab.

Il s'agit d'un système de cotation allant de 0 à 10 et permettant via un examen clinique d'évaluer l'état et l'évolution d'un patient atteint de sclérose en plaques. Cette échelle est basée d'une part sur le périmètre de marche et d'autre part sur sept fonctions évaluées par le neurologue : la fonction pyramidale (fonctions motrices, paralysie ou parésie d'un ou plusieurs membres) ; la fonction du tronc cérébral (déglutition, parole, oculomotricité) ; la fonction cérébelleuse (coordination des mouvements, équilibre) ; la fonction sensitive (tactile, proprioceptive) ; la fonction visuelle ; la fonction des sphincters (continence urinaire et/ou intestinale) ; la fonction

mentale (troubles de la mémoire, de l'humeur, de la concentration). Ce score était réalisé par un neurologue lors de chaque HDJ mais également lors des différentes consultations de suivi.

Une aggravation significative du score EDSS était définie comme : une augmentation  $\geq 1.0$  en cas de score initiale  $< 5.5$  ; une augmentation  $\geq 0.5$  en cas de score initiale  $\geq 5.5$  ; cette aggravation n'étant pas attribuable à une autre étiologie (exemple : fièvre, autre pathologie, traumatisme)

L'évolution du score EDSS était recueillie dans l'année précédent ainsi qu'à 6, 12, 18 et 24 mois de l'initiation du traitement par Rituximab. Une association avec les caractéristiques démographiques, cliniques ou radiologiques des patients était ensuite recherchée.

Des données étaient également collectées concernant la survenue de poussées au cours du suivi.

La sécurité était étudiée en recueillant la survenue d'événements indésirables (EI) au cours de la période de traitement, notamment la survenue d'un décès, d'une pathologie auto-immune, d'une néoplasie, d'une infection et d'une réaction allergène à la perfusion. Concernant les infections celles-ci étaient arbitrairement classées en : sans gravité en cas de simple introduction d'une antibiothérapie en ambulatoire, de gravité notable si elles nécessitaient en plus de reprogrammer la perfusion, graves si elles nécessitaient une hospitalisation.

## **E. Analyses statistiques**

Pour commencer les patients étaient séparés en deux groupes, PP ou SP, selon la forme d'évolution de leur maladie. Les caractéristiques propres à chacun de ces deux groupes étaient ensuite analysées, les variables catégorielles étant exprimées en nombres et pourcentages, et les variables continues en moyennes et écart types.

Les analyses ont porté sur les données du suivi au cours des 12 mois suivant l'introduction du traitement par Rituximab car un certain nombre de patients n'avaient pas encore bénéficié d'une plus longue durée de traitement lors du recueil de données.

Des informations étaient collectées pour chaque groupe concernant la survenue de poussées au cours du suivi de 12 mois, ainsi que concernant la survenue d'effet indésirables.

L'évolution de la moyenne des scores EDSS des groupes SP, PP et des deux groupes ensembles était observée entre 12 mois avant l'introduction du Rituximab et 12 mois après.

L'estimateur Kaplan Meier était utilisé pour estimer la proportion de patients libres d'aggravation dans chaque groupe au cours du suivi.

Afin de pallier un éventuel manque de puissance, les analyses visant à déterminer les facteurs pronostiques d'évolution étaient réalisées sur une population comprenant les groupes PP et SP ensembles.

Dans un premier temps, un test du Log Rank était de ce fait effectué afin de s'assurer au préalable de l'absence de différence significative entre les groupes SP et PP concernant le risque d'aggravation.

Dans un second temps, une corrélation de Spearman était réalisée afin de déterminer les caractéristiques cliniques et radiologiques corrélées à l'évolution en valeur absolue du score EDSS au cours des 12 premiers mois de traitement.

Finalement, un modèle de Cox était effectué afin de déterminer les caractéristiques associées à un risque plus élevé de survenue d'une aggravation au cours du suivi.

Les patients dont les données étaient manquantes n'étaient pas inclus dans les analyses correspondantes.

Les analyses statistiques étaient réalisées à l'aide du logiciel SPSS version 28.0. Le seuil de significativité était défini par  $p$  inférieur ou égal à 0,05.

## **IV - Résultats**

### **Données cliniques à l'introduction du traitement et au cours du suivi**

Parmi les 56 patients inclus dans l'étude, 38 présentaient une forme SP et 18 une forme PP (Tableau 1).

L'âge moyen à l'initiation du traitement par Rituximab était comparable entre les groupes SP et PP. Dans les deux groupes, on notait une faible activité de la maladie, par ailleurs aucun patient SP ou PP ne présentait de prise de contraste à l'injection de Gadolinium sur sa dernière IRM cérébrale. L'initiation du traitement par Rituximab était faite plus rapidement après le diagnostic chez les patients présentant une forme PP. Le score EDSS à l'introduction du traitement était comparable entre les deux groupes. Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 1.

Par ailleurs, il a été observé au cours du suivi de 12 mois de l'activité clinique chez 3 patients (7,9%) du groupe SP, avec une poussée à 12 mois chez un patient, une poussée à 4 et 9 mois chez un autre et une poussée à 10 et 12 mois pour un autre, pour un total de 5 poussées. Parmi ces 3 patients deux avaient présenté de l'activité clinique dans les deux ans précédents l'introduction du Rituximab. Dans le groupe PP seule une poussée chez un seul patient (5,6%) a été recensé, il s'agissait d'un patient ayant présenté de l'activité clinique dans les deux ans précédents l'introduction du traitement.

Dans le groupe SP, au cours du suivi de 12 mois il a été observé chez 2 patients (5,3%) des infections graves ayant nécessité une hospitalisation, une infection urinaire et une pneumopathie, également 12 infections urinaires sans gravité. Il n'a pas été recensé de décès chez les patients présentant une SEP SP. Parmi les 11 patients (28,9%) ayant présenté des infections urinaires sans gravité tous sauf un avaient des troubles vesico-sphinctériens préexistants. Deux réactions allergènes ont également été recensées, sans gravité.

Parmi les patients présentant une SEP PP, au cours du suivi de 12 mois il a été observé 3 infections urinaires sans gravité, les 2 patients (11,1%) ayant présenté ces infections avaient des troubles vesico-sphinctériens préexistants. Une réaction allergène a été recensée, sans gravité. Un patient est décédé, d'une pneumopathie à un an et deux mois de l'instauration du traitement.

Sur les 41 patients pour lesquels les données étaient disponibles, 24 (58,5%) n'ont pas présenté de réponse sérologique vaccinale contre le Sars Cov 2 à la suite d'un schéma vaccinal complet.

Caractéristiques		Forme PP (n=18)	Forme SP (n=38)	Formes PP et SP (n=56)
Caractéristiques clinico-démographiques	Age lors de l'initiation du traitement par Rituximab	57,4±11,6	56,4±9,8	56,8±10,3
	Sexe féminin, n (%)	8 (44,4)	17 (44,7)	25 (44,6)
	Présence de facteurs de risques cardiovasculaires, n (%)	14 (77,8)	29 (78,4)	43 (78,2)
	Dépression, n (%)	5 (31,3)	17 (48,6)	22 (43,1)
	Age au diagnostic	48,6±14,2	41±9,7	43,4±11,8
	Durée d'évolution de la maladie entre les premiers symptômes et le diagnostic (années)	4,3±5,3	5,08±6	4,8±5,8
	Durée d'évolution de la maladie entre le diagnostic et la transition en forme progressive (années)	*	11,4±8,2	*
	Durée d'évolution de la maladie entre le diagnostic et l'introduction du Rituximab (années)	9±9,6	15,4±9	13,3±9,6
	Score EDSS lors du diagnostic	5,2±1,4	-	-
	Score EDSS lors du diagnostic de forme progressive	*	5,4±1,4	*
	Score EDSS à l'initiation du Rituximab	5,8±1,4	6±1,1	6±1,2
	Symptômes initiaux moteurs, n (%)	11 (64,7)	21 (56,8)	32 (59,3)
	Symptômes initiaux cérébelleux, n (%)	2 (11,8)	6 (16,2)	8 (14,8)
	Symptômes initiaux sensitifs, n (%)	4 (23,5)	11 (29,7)	15 (27,8)
	Symptômes initiaux du tronc cérébral, n (%)	0 (0)	1 (2,7)	1 (1,9)
	Symptômes initiaux vesico-sphinctériens, n (%)	0 (0)	1 (2,7)	1 (1,9)
	Symptômes initiaux visuels, n (%)	4 (23,5)	7 (18,9)	11 (20,4)
	Syndrome clinique isolé initial, n (%)	5 (29,4)	32 (84,2)	37 (67,3)
	Syndrome radiologique isolé initial, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Activité clinique dans les 2 ans, n (%)	5 (27,8)	8 (21,1)	13 (23,2)
	Activité radiologique dans les 2 ans, n (%)	6 (33,3)	4 (11,1)	10 (18,5)
	Traitement antérieur, n (%)	11 (61,1)	33 (86,8)	44 (78,6)
	Traitement antérieur de haute efficacité, n (%)	0 (0)	9 (23,7)	9 (16,1)
Traitement antérieur hors AMM, n (%)	11 (61,1)	17 (44,7)	28 (50)	
Suivi en rééducation (médecin rééducateur et/ou kinésithérapeute), n (%)	12 (85,7)	33 (91,7)	45 (90)	
Données d'imagerie	Nombre de lésions T2 caractéristiques sur la précédente IRM cérébrale	14,1±21,7	14,1±11,9	14,1±15,6
	Nombre de lésions T2 périventriculaires	6,8±7,9	9,1±6,8	8,3±7,2
	Nombre de lésions T2 corticales ou juxtacorticales	5,5±12,6	3,4±4,1	4,1±7,8
	Nombre de lésions T2 sous-tentorielles	1,8±3	1,6±2,6	1,7±2,8
	Nombre de prises de contraste	0±0	0±0	0
	Nombre de black holes	8,4±13,8	12,6±11,1	11,3±12,1
	Nombre de lésions T2 sur la précédente IRM médullaire	3,1±0,8	3,9±3,5	3,6±3,3
	Nombre de lésions T2 cervicales	1,5±1,3	1,9±1,6	1,8±1,5
	Nombre de lésions T2 thoraciques	1,5±1,8	1,5±1,8	1,5±1,8
	Nombre de lésions T2 touchant le cône terminal	0,2±0,6	0,3±0,6	0,3±0,6
Nombre de prises de contraste	0,1±0,5	0±0	0±0,3	
Bilan pré thérapeutique	Présence de bandes oligoclonales dans le liquide cébrospinal, n (%)	13 (92,9)	-	-
	Numération lymphocytaire totale (G/L)	1350,3±460,8	1671,1±829,7	1567±742,7
	Numération lymphocytaire TCD4+	675±321,2	842±402	787,3±382,6
	Numération lymphocytaire TCD8+	251±117,6	292±188,3	278,6±168,4
	Numération lymphocytaire NK	215,7±77,7	245,5±178,8	234,5±149,4
	Numération lymphocytaire BCD19+	183,2±101	284,6±304,3	248,1±254,1
	Dosage IgM (g/L)	0,9±0,4	1±0,9	1±0,8
	Dosage IgA (g/L)	2,2±1,0	2,4±2,9	2,3±2,4
Dosage IgG (g/L)	9,5±2,4	8,9±3,4	9,1±3,1	

PP : Primaire progressif / SP : Secondairement progressif / EDSS : Expanded disability status scale  
 -: analyse non réalisée par manque de données / \* : analyse non pertinentes pour la forme de la maladie

Tableau 1. Caractéristiques démographiques, cliniques, radiologiques et pré thérapeutiques des patients inclus dans l'étude

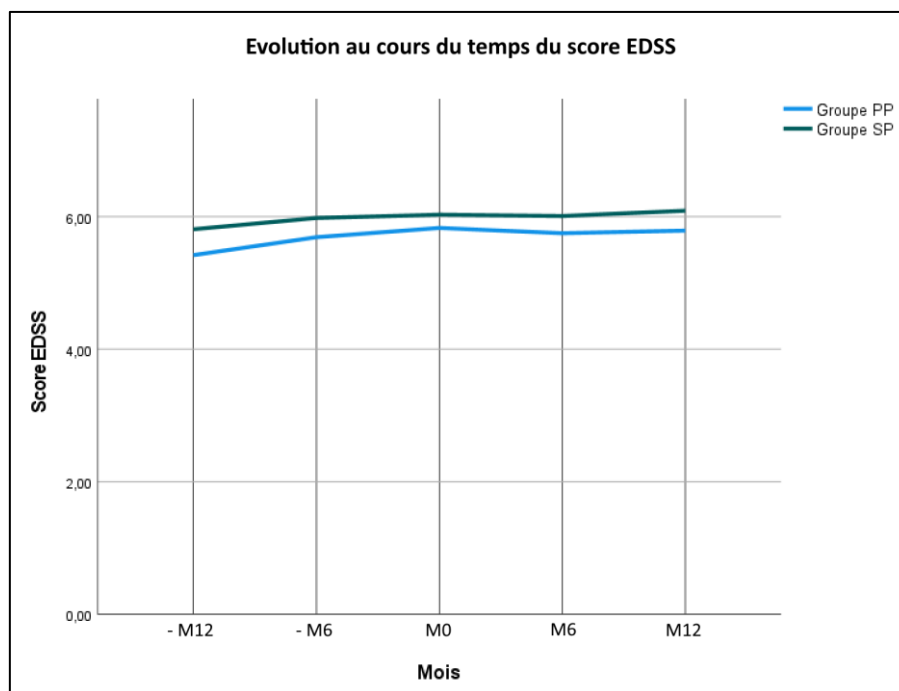
## Evolution du score EDSS

Il était objectivé une stabilité du score EDSS à 12 mois dans le groupe PP (5,8) ainsi que PP avec SP (6) et une légère aggravation dans le groupe SP (6,1) [Tableau 2]. L'évolution du score EDSS moyen entre l'année précédant l'introduction du traitement par Rituximab et l'année suivante est présentée sur la Figure 1.

	Moyenne			Minimum			Maximum			Ecart type		
	PP	SP	PP et SP	PP	SP	PP et SP	PP	SP	PP et SP	PP	SP	PP et SP
EDSS à -M12	5,4	5,8	5,7	2	2	2	8	7,5	8	1,8	1,2	1,4
EDSS à -M6	5,7	6	5,9	3	2	2	8	7,5	8	1,5	1,1	1,3
EDSS Baseline	5,8	6	6	3	2,5	2,5	8	8	8	1,4	1,1	1,2
EDSS à M6	5,8	6	5,9	3	4	3	9	8	9	1,6	1,1	1,2
EDSS à M12	5,8	6,1	6	3	3,5	3	9	8	9	1,8	1,1	1,3

PP : Primaire progressif / SP : Secondairement progressif / EDSS : Expanded disability status scale / M : mois

Tableau 2. Evolution du score EDSS moyen entre 12 mois avant l'introduction du traitement par Rituximab et 12 mois après

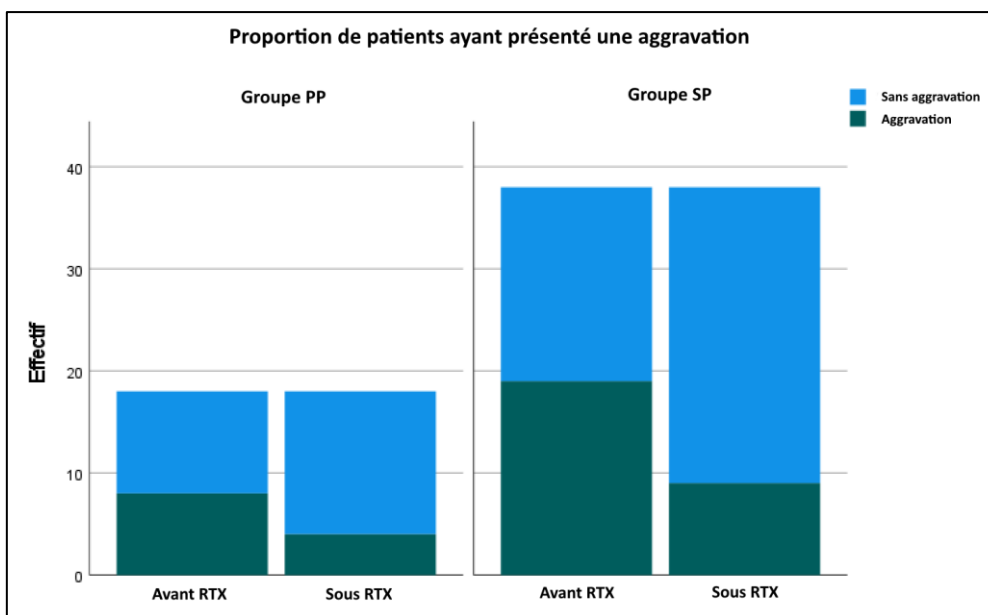


PP : Primaire progressif / SP : Secondairement progressif / EDSS : Expanded disability status scale

Figure 1. Courbe d'évolution au cours du temps du score EDSS moyen chez les patients traités par Rituximab pour une SEP de forme SP et PP

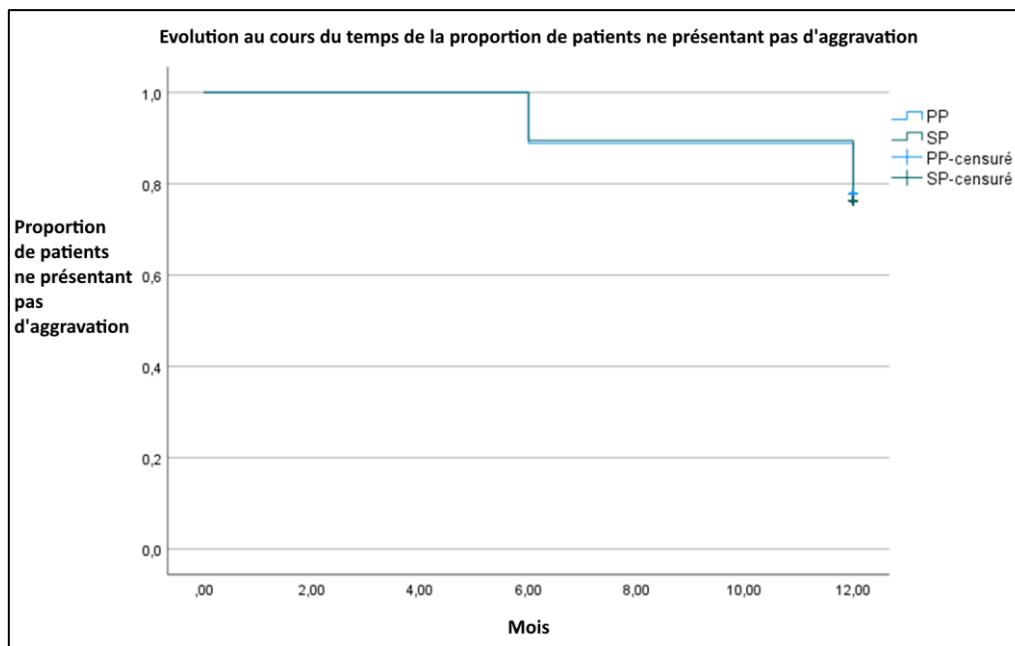
## Survenue d'aggravations au cours du suivi

Dans les 12 mois précédents l'introduction du traitement par Rituximab, 8 patients (44,4%) du groupe PP et 18 patients (47,4%) du groupe SP ont présenté une aggravation. Au cours du suivi de 12 mois après l'introduction du Rituximab, 4 patients (22,2%) du groupe PP et 9 patients (23,7%) du groupe SP ont présenté une aggravation [Figure 2].



PP : Primaire progressif / SP : Secondairement progressif / RTX : Rituximab  
 Figure 2. Proportion de patients de chaque groupe ayant présenté une aggravation dans l'année avant et après l'introduction du Rituximab

Dans le groupe PP, 3 patients ont présenté une aggravation dès 6 mois et 1 patient à 12 mois. Dans le groupe SP, 4 patients ont présenté une aggravation dès 6 mois et 5 à 12 mois. Il n'y a eu aucunes données censurées avant 12 mois.



PP : Primaire progressif / SP : Secondairement progressif  
 Figure 3. Courbe de Kaplan Meier montrant l'évolution au cours du temps de la proportion des patients du groupe SP et PP ne présentant pas d'aggravation



### Facteurs pronostiques d'évolution

Il n'a pas été décelé, lors de l'analyse avec le test de log rank, de différence significative d'aggravation entre le groupe PP et SP, au cours du suivi de 12 mois ( $\chi^2=0,011$  ;  $p=0,916$ ) [Figure 3].

Lors d'une analyse par corrélation de Spearman, sur 50 patients car excluant ceux dont les données n'étaient pas disponibles pour les variables analysées, l'évolution du score EDSS était corrélée significativement avec le nombre de lésions T2 caractéristiques sur l'IRM cérébrale, le nombre de lésions T2 périventriculaires, le nombre de lésions T2 sous-tentorielles et le nombre de black holes.

	SP et PP (n=50)	
	$\rho$	<i>P</i>
Age au diagnostic	0,007	0,959
Durée d'évolution de la maladie entre les premiers symptômes et le diagnostic	-0,033	0,820
Age lors de l'initiation du Rituximab	-0,001	0,996
Durée d'évolution de la maladie entre le diagnostic et l'introduction du Rituximab	-0,035	0,808
Score EDSS lors de l'initiation du Rituximab	0,159	0,270
<b>Nombre de lésions T2 caractéristiques sur la précédente IRM cérébrale</b>	<b>0,283</b>	<b>0,046</b>
<i>Nombre de PDC sur l'IRM cérébrale</i>	-	-
<b>Nombre de lésions T2 périventriculaires</b>	<b>0,295</b>	<b>0,037</b>
<i>Nombre de lésions T2 corticales ou juxtacorticales</i>	0,113	0,433
<b>Nombre de lésions T2 sous-tentorielles</b>	<b>0,281</b>	<b>0,048</b>
<b>Nombre de blackholes</b>	<b>0,289</b>	<b>0,042</b>
Nombre de lésions T2 sur l'IRM médullaire	-0,178	0,217
<i>Nombre de PDC sur l'IRM médullaire</i>	-0,179	0,215
<i>Nombre de lésions T2 cervicales</i>	-0,173	0,231
<i>Nombre de lésions T2 thoraciques</i>	-0,257	0,071
<i>Nombre de lésions T2 touchant le cône terminal</i>	0,079	0,585

PP : Primaire progressif / SP : Secondairement progressif / EDSS : Expanded disability status scale

Tableau 3. Analyse par corrélation de Spearman des facteurs corrélés l'évolution du score EDSS à 12 mois chez les patients traités par Rituximab

Lors de l'analyse par modèle de Cox, sur ce même échantillon de 50 patients, l'âge au diagnostic et le délai entre le diagnostic et l'introduction du Rituximab semblaient augmenter significativement le risque d'aggravation. L'âge lors de l'initiation du Rituximab semblait diminuer le risque d'aggravation.

	SP et PP (n=50)	
	HR (95% CI)	P
Sexe	0,507 (0,090 – 2,864)	0,442
Traitements antérieurs	0,254 (0,025 – 2,567)	0,245
Activité clinique dans les deux ans	1,007 (0,089 – 11,436)	0,995
Activité radiologique dans les deux ans	0,807 (0,137 – 4,749)	0,813
Age lors du diagnostic	<b>4,777 (1,093 - 20,885)</b>	<b>0,038</b>
Durée d'évolution de la maladie entre les premiers symptômes et le diagnostic	0,966 (0,824 – 1,132)	0,667
Age lors de l'initiation du Rituximab	<b>0,224 (0,055 – 0,922)</b>	<b>0,038</b>
Durée d'évolution de la maladie entre le diagnostic et l'introduction du Rituximab	<b>4,516 (1,040 – 19,609)</b>	<b>0,044</b>
Score EDSS lors de l'initiation du Rituximab	0,765 (0,384 – 1,522)	0,445
Nombre de lésions T2 stratégiques sur la précédente IRM cérébrale	1,041 (0,911 – 1,190)	0,551
<i>Nombre de prises de contraste</i>	-	-
<i>Nombre de black holes</i>	0,998 (0,839 – 1,187)	0,982
Nombre de lésions T2 sur la précédente IRM médullaire	0,829 (0,609 – 1,127)	0,231
<i>Nombre de prises de contraste</i>	0,002	0,988

PP : Primaire progressif / SP : Secondairement progressif / EDSS : Expanded disability status scale

**Tableau 4. Analyse par modèle de Cox des facteurs clinico-radiologiques prédictifs d'aggravation au cours des 12 mois chez les patients traités par Rituximab**

## V – Discussion

**Ce travail a permis d’observer que dans une population de patients présentant une SEP PP ou SP, une moindre proportion de patients présentent une aggravation dans l’année suivant l’introduction d’un traitement par Rituximab que dans l’année précédente, que suite à l’introduction de ce traitement il n’est pas observé de différence significative entre le groupe PP et SP concernant la proportion de patients s’aggravant, qu’il semble exister une corrélation entre l’évolution du score EDSS et le nombre de lésions T2 caractéristiques sur l’IRM cérébrale, le nombre de lésions T2 périventriculaires, le nombre de lésions T2 sous-tentorielles ainsi que le nombre de black holes et que le risque de présenter une aggravation semble augmenté par l’âge au diagnostic de la maladie et la durée d’évolution de la maladie depuis le diagnostic.**

La population étudiée dans ce travail diffère de celles des autres études portant sur l’utilisation du Rituximab dans les formes progressives de SEP [37] [40] [41]. En effet peu de patients avaient présenté de l’activité dans les deux années précédant l’introduction du traitement [Tableau 1], ce faible taux d’activité est cohérent avec l’indication même du traitement car en effet, en cas d’activité une grande partie des patients auraient été éligibles à l’utilisation de l’Ocrelizumab. Un autre point concerne la méthode d’induction du traitement, seul un patient a bénéficié d’une induction selon le schéma avec 4 perfusions hebdomadaires avant un entretien de 1g tous les 6 mois, tous les autres patients ont bénéficié d’une induction par 1g à 15 jours d’intervalle suivie d’un entretien de 1g tous les 6 mois, cela a permis une uniformité de l’échantillon. Par ailleurs, la moyenne d’âge plus élevée des patients par rapport à l’étude Olympos a permis d’observer un effet du Rituximab sur des patients pour lesquels une étude précédente avait donc conclu à un manque d’efficacité.

Il a été observé une poussée parmi les patients PP et cinq parmi les patients SP, parmi les trois patients SP deux n’avaient pas présenté d’activité clinique ou radiologique dans les deux dernières années, cette observation est en faveur de l’hypothèse physiopathologique indiquant qu’il persiste une inflammation chez les patients même après la transition en phase progressive et argumente donc également pour la poursuite d’un traitement immunosuppresseur même chez les patients ne présentant à priori plus d’activité et ce d’autant plus que des études ont précédemment montré chez les patients présentant une SEP SP, l’augmentation de la charge lésionnelle sur l’IRM cérébrale [45] ainsi que la survenue, chez des patients auparavant stable, d’une aggravation après arrêt du traitement de fond [46].

Il a également été observé un grand nombre d’infections urinaires sans gravité, 15 au total chez 13 patients, cependant tous sauf 1 présentaient au préalable des troubles vesico-sphinctériens préexistants ce qui rend l’imputabilité du Rituximab plus modérée, ces infections pouvant également être en lien avec la progression de la maladie. En revanche, il a été recensé, du fait

de complications infectieuses, un décès (après 12 mois) et deux hospitalisations parmi les patients de l'étude cela plaide en faveur de la nécessité de bien cibler les patients chez qui la balance bénéfice risque est favorable. Cette problématique est d'autant plus importante actuellement, compte tenu de l'effet démontré des anti CD 20 quant à la diminution de la réponse vaccinale [43] rendant peu surprenant l'absence de réponse sérologique au vaccin contre le Sars Cov 2 chez près de 60% des patients de cette étude.

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative de la proportion de patients s'aggravant entre les groupes PP et SP, ce résultat est contraire à celui d'une étude précédente de Zecca et al. [47] dans laquelle il avait été observé une proportion plus importante de patients PP s'aggravant que de patients SP. Cette différence pourrait s'expliquer par une durée de suivi de 3 ans dans l'étude de Zecca.

Dans cette étude, aussi bien chez les patients présentant une SEP PP que ceux présentant une SEP SP, il a été observé une moindre proportion de patients présentant une aggravation dans les 12 mois suivant l'introduction du traitement par Rituximab que dans les 12 mois précédents [Figure 2]. Concernant les SEP SP, ce résultat va à l'encontre d'une étude précédente prospective qui comparait le Rituximab à l'Acétate de glatiramere [40] mais dans le sens d'une autre étude précédente, rétrospective, avec une durée de suivi de 10 ans [41].

Concernant les SEP PP, l'étude Olympus comparant le Rituximab à un placebo dans le traitement des SEP PP, avait démontré un ralentissement de l'aggravation du score EDSS chez les patients de moins de 51 ans avec des signes d'activité radiologique [37], il est donc intéressant d'observer dans ce travail une moindre proportion de patients présentant une aggravation dans l'année suivant l'introduction du traitement et ce malgré une moyenne d'âge des patients plus importante et une plus faible proportion de patients ayant présenté une activité radiologique récente [Tableau 1].

Etonnamment l'analyse par modèle de Cox a mis en évidence une diminution du risque d'aggravation avec la hausse de l'âge à l'introduction, cette différence peut être en lien avec la population de la présente étude dont la moyenne d'âge était plus élevée et dont seuls 11 patients (28,9%) du groupe SP et 5 patients (27,8%) du groupe PP avaient moins de 51 ans. Tout du moins ce résultat argue pour que l'âge ne soit pas un facteur limitant en cas de discussion de l'introduction d'un traitement par Rituximab chez ces patients présentant une forme progressive de SEP. Il est moins surprenant de voir qu'un âge élevé lors du diagnostic de la maladie ainsi qu'une plus longue durée d'évolution de la maladie avant l'introduction du Rituximab semblent également augmenter le risque d'aggravation, en effet cette observation n'est pas spécifique aux patients traités par Rituximab [48] [49].

La corrélation observée entre l'évolution du score EDSS et le nombre de lésions T2 caractéristiques mais également le nombre de black holes ouvre une perspective intéressante qui consisterait à réaliser une segmentation des lésions afin d'avoir une évaluation quantitative volumétrique de la charge lésionnelle et ainsi rechercher une corrélation plus précise avec l'aggravation du handicap. Ce d'autant plus que par le passé, une corrélation entre la quantité de black holes et l'état clinique des patients SEP a été démontré [24], mais pas avec l'évolution au cours du suivi. De même une étude précédente portant sur l'association entre la quantité de lésions T2 encéphaliques et le handicap mesuré par le score EDSS avait montré une faible corrélation et surtout un effet plateau avec une absence d'influence de la quantité de lésions T2 sur le handicap des patients une fois au-dessus d'un score de 4.0 [50].

Il a également été mis en évidence une corrélation de l'évolution du score EDSS avec le nombre de lésions périventriculaires et le nombre de lésions sous tentorielles mais pas avec le nombre de lésions corticales ou juxta corticales.

Une possible explication à cela serait un effet protecteur du Rituximab concernant ce type de lésions, en effet des infiltrats riches en cellules B ont récemment été découverts dans les lésions corticales des patients présentant une SEP [32] [33].

Une autre explication peut résider dans la possibilité que le nombre de lésions corticales et juxta corticales ait été sous-estimé diminuant ainsi la probabilité d'objectiver une corrélation, en effet seul un patient avait bénéficié d'une IRM avec une séquence en double inversion récupération, l'utilisation de cette séquence ayant prouvé par le passé être plus sensible pour détecter les lésions corticales [51].

D'autre part il a été démontré par une précédente étude [52] qu'au-delà de la topographie des lésions, leurs localisations sur les voies motrices et associatives est mieux corrélée à l'aggravation du handicap en particulier en cas de lésions touchant le faisceau pyramidal, le faisceau longitudinal supérieur ou le faisceau fronto occipital inférieur. De ce fait une analyse similaire serait à envisager en utilisant de l'imagerie de tenseur diffusion afin de mieux évaluer la tractographie et repérer les faisceaux touchés par les lésions.

Le choix de ne comptabiliser sur l'IRM encéphalique que les lésions dont la topographie fait partie des critères diagnostiques a également pu réduire les chances de mettre en évidence une corrélation entre l'aggravation et le nombre de lésion T2, cependant ce choix était justifié par un souhait de spécificité, en effet un certains nombres de ces patients étaient âgées et présentaient des facteurs de risques cardiovasculaires, l'objectif était donc d'éviter au maximum une confusion avec des anomalies de substance blanche de leucopathie vasculaire notamment.

Cette étude comprend plusieurs limites. Premièrement, le faible nombre de patients a limité la puissance des analyses ce qui pourrait expliquer l'absence de résultats significatifs lors d'analyses en sous-groupes. Deuxièmement il aurait été intéressant d'étudier l'association entre le risque d'aggravation et d'autres données notamment la présence et le nombre de BOC,

cependant ces données n'étaient souvent pas disponibles, en particulier pour les patients présentant une forme SP, d'une part du fait d'une longue histoire de la maladie et d'autre part du fait que ce n'est qu'au cours des années que la présence des BOC est devenu plus importante au point de faire partie des critères de diagnostics. De même, du fait de l'hétérogénéité des résolutions et des séquences IRM utilisées pour les différents patients il n'a pas été possible d'analyser la présence de SEL ou d'une prise de contraste leptoméningée et de suivre l'évolution de l'atrophie ; par ailleurs il n'a pas non plus été possible de comparer l'évolution des patients selon les modalités d'induction du traitement par Rituximab, en effet la quasi-totalité des patients recevaient le même schéma avec une induction par deux perfusion à 15 jours d'intervalle puis une perfusion tous les 6 mois. Troisièmement, il aurait été intéressant d'utiliser le score MSFC pour suivre l'aggravation, en effet en évaluant plus précisément les fonctions des membres supérieurs ainsi que la cognition, ce score aurait pu permettre de déceler plus de patients présentant une aggravation [14], cependant seul le score EDSS est actuellement validé comme critère de jugement principal dans les études [17].

Cette étude a donc permis d'observer que l'utilisation du Rituximab semble ralentir l'aggravation des patients, que le nombre de black holes et le nombre de lésions T2 caractéristiques visibles sur l'IRM encéphalique hormis les lésions corticales ou juxtacorticales sont corrélés à l'évolution du handicap chez des patients traités et que l'âge au diagnostic de la maladie, la durée d'évolution de la maladie depuis le diagnostic mais également l'âge à l'introduction du traitement sont possiblement des facteurs pronostiques de l'évolution. Un plus grand nombre de patients ainsi qu'une plus longue durée de suivi restent cependant nécessaires afin de confirmer ces observations.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(9):a028928.
2. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*. 2018;17(2):162-173.
3. Lassmann H. Pathogenic Mechanisms Associated With Different Clinical Courses of Multiple Sclerosis. *Frontiers in Immunology*. 2019;9:3116.
4. Simkins TJ, Duncan GJ, Bourdette D. Chronic Demyelination and Axonal Degeneration in Multiple Sclerosis: Pathogenesis and Therapeutic Implications. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021;21(6):26.
5. Lublin FD. New Multiple Sclerosis Phenotypic Classification. *ENE*. 2014;72(Suppl. 1):1-5.
6. Lublin FD, Coetzee T, Cohen JA, Marrie RA, Thompson AJ, Ms on behalf of the IAC on CT in. The 2013 clinical course descriptors for multiple sclerosis: A clarification. *Neurology*. 2020;94(24):1088-1092.
7. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*. 2011;69(2):292-302.
8. University of California SFMET, Cree BAC, Gourraud PA, Oksenberg JR, Bevan C, Crabtree-Hartman E, Gelfand JM, Goodin DS, Graves J, Green AJ, Mowry E, Okuda DT, Pelletier D, von Büdingen HC, Zamvil SS, Agrawal A, Caillier S, Ciocca C, Gomez R, Kanner R, Lincoln R, Lizee A, Qualley P, Santaniello A, Suleiman L, Bucci M, Panara V, Papinutto N, Stern WA, Zhu AH, Cutter GR, Baranzini S, Henry RG, Hauser SL. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Annals of Neurology*. 2016;80(4):499-510.
9. Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, Paolicelli D, Zipoli V, Zimatore GB, Di Monte E, Portaccio E, Lepore V, Livrea P, Amato MP. New natural history of interferon- $\beta$ -treated relapsing multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 2007;61(4):300-306.
10. Inojosa H, Proschmann U, Akgün K, Ziemssen T. A focus on secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): challenges in diagnosis and definition. *J Neurol*. 2021;268(4):1210-1221.
11. Oh J, Alikhani K, Bruno T, Devonshire V, Giacomini PS, Giuliani F, Nakhaipour HR, Schecter R, Laroche C. Diagnosis and management of secondary-progressive multiple sclerosis: time for change. *Neurodegenerative Disease Management*. 2019;9(6):301-317.
12. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-1444.
13. Cadavid D, Cohen JA, Freedman MS, Goldman MD, Hartung HP, Havrdova E, Jeffery D, Kapoor R, Miller A, Sellebjerg F, Kinch D, Lee S, Shang S, Mikol D. The EDSS-Plus, an improved endpoint for disability progression in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23(1):94-105.

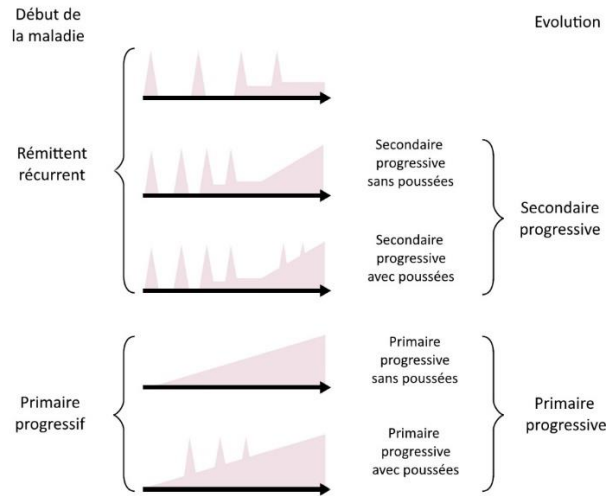
14. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. *Mult Scler.* 1999;5(4):244-250.
15. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurology.* 2014;14(1):58.
16. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23(5):721-733.
17. <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis>
18. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, Stefano ND, Evangelou N, Kappos L, Rovira A, Sastre-Garriga J, Tintorè M, Frederiksen JL, Gasperini C, Palace J, Reich DS, Banwell B, Montalban X, Barkhof F. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *The Lancet Neurology.* 2016;15(3):292-303.
19. Filippini G, Kruja J, Giovane CD. Rituximab for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2021;(11).
20. Lövblad KO, Anzalone N, Dörfler A, Essig M, Hurwitz B, Kappos L, Lee SK, Filippi M. MR Imaging in Multiple Sclerosis: Review and Recommendations for Current Practice. *American Journal of Neuroradiology.* 2010;31(6):983-989.
21. Siger M. Magnetic Resonance Imaging in Primary Progressive Multiple Sclerosis Patients. *Clin Neuroradiol.* 2022;32(3):625-641.
22. Tavazzi E, Zivadinov R, Dwyer MG, Jakimovski D, Singhal T, Weinstock-Guttman B, Bergsland N. MRI biomarkers of disease progression and conversion to secondary-progressive multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics.* 2020;20(8):821-834.
23. Elliott C, Belachew S, Wolinsky JS, Hauser SL, Kappos L, Barkhof F, Bernasconi C, Fecker J, Model F, Wei W, Arnold DL. Chronic white matter lesion activity predicts clinical progression in primary progressive multiple sclerosis. *Brain.* 2019;142(9):2787-2799.
24. Akaishi T, Takahashi T, Fujihara K, Misu T, Mugikura S, Abe M, Ishii T, Aoki M, Nakashima I. Number of MRI T1-hypointensity corrected by T2/FLAIR lesion volume indicates clinical severity in patients with multiple sclerosis. *PLoS One.* 2020;15(4):e0231225.
25. Meca-Lallana V, Berenguer-Ruiz L, Carreres-Polo J, Eichau-Madueño S, Ferrer-Lozano J, Forero L, Higuera Y, Téllez Lara N, Vidal-Jordana A, Pérez-Miralles FC. Deciphering Multiple Sclerosis Progression. *Frontiers in Neurology.* 2021;12:477.
26. Hemond CC, Bakshi R. Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(5):a028969.
27. Teunissen CE, Malekzadeh A, Leurs C, Bridel C, Killestein J. Body fluid biomarkers for multiple sclerosis—the long road to clinical application. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(10):585-596.
28. Brück W, Stadelmann C. Inflammation and degeneration in multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2003;24(5):s265-s267.
29. Faissner S, Plemel JR, Gold R, Yong VW. Progressive multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(12):905-922.
30. Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron.* 2018;97(4):742-768.
31. Absinta M, Lassmann H, Trapp BD. Mechanisms underlying progression in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology.* 2020;33(3):277-285.



32. Moccia M, Haider L, Eshaghi A, Pavert SHP van de, Morra VB, Patel A, Wheeler-Kingshott CAM, Barkhof F, Ciccarelli O. B Cells in the CNS at Postmortem Are Associated With Worse Outcome and Cell Types in Multiple Sclerosis. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2022;9(1).
33. Fraussen J, de Bock L, Somers V. B cells and antibodies in progressive multiple sclerosis: Contribution to neurodegeneration and progression. *Autoimmunity Reviews*. 2016;15(9):896-899.
34. Zamvil SS, Hauser SL. Antigen Presentation by B Cells in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. Published online January 27, 2021.
35. Cournu-Rebeix I, Génin E, Leray E, Babron MC, Cohen J, Gout C, Alizadeh M, Perdry H, Semana G, Brassat D, Clerget-Darpoux F, Yaouanq J, Edan G, Rosenheim M, Fontaine B. HLA-DRB1\*15 allele influences the later course of relapsing remitting multiple sclerosis. *Genes Immun*. 2008;9(6):570-574.
36. Taylor RP, Lindorfer MA. Drug Insight: the mechanism of action of rituximab in autoimmune disease—the immune complex decoy hypothesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2007;3(2):86-95.
37. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, Hauser S, Waubant E, Vollmer T, Panitch H, Zhang J, Chin P, Smith CH, OLYMPUS trial group. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009;66(4):460-471.
38. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, de Seze J, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Sauter A, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Garren H, Mairon N, Chin P, Wolinsky JS. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis.
39. Wolinsky JS, Arnold DL, Brochet B, Hartung HP, Montalban X, Naismith RT, Manfrini M, Overell J, Koendgen H, Sauter A, Bennett I, Hubeaux S, Kappos L, Hauser SL. Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*. 2020;19(12):998-1009.
40. Cheshmavar M, Mirmosayyeb O, Badihian N, Badihian S, Shaygannejad V. Rituximab and glatiramer acetate in secondary progressive multiple sclerosis: A randomized clinical trial. *Acta Neurol Scand*. 2021;143(2):178-187.
41. Naegelin Y, Naegelin P, von Felten S, Lorscheider J, Sonder J, Uitdehaag BMJ, Scotti B, Zecca C, Gobbi C, Kappos L, Derfuss T. Association of Rituximab Treatment With Disability Progression Among Patients With Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2019;76(3):274-281.
42. Luna G, Alping P, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, Hillert J, Langer-Gould A, Lycke J, Nilsson P, Salzer J, Svenningsson A, Vrethem M, Olsson T, Piehl F, Frisell T. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. *JAMA Neurology*. 2020;77(2):184-191.
43. Spiera R, Jinich S, Jannat-Khah D. Rituximab, but not other antirheumatic therapies, is associated with impaired serological response to SARS-CoV-2 vaccination in patients with rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;80(10):1357-1359.
44. Chisari CG, Sgarlata E, Arena S, Toscano S, Luca M, Patti F. Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review. *J Neurol*. Published online January 8, 2021
45. Wu X, Dastidar P, Kuusisto H, Ukkonen M, Huhtala H, Elovaara I. Increased disability and MRI lesions after discontinuation of IFN- $\beta$ -1a in secondary progressive MS. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2005;112(4):242-247
46. Jakimovski D, Kavak KS, Vaughn CB, Goodman AD, Coyle PK, Krupp L, Gottesman M, Edwards KR, Lenihan M, Perel A, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. Discontinuation of

- disease modifying therapies is associated with disability progression regardless of prior stable disease and age. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2022;57.
47. Zecca C, Bovis F, Novi G, Capobianco M, Lanzillo R, Frau J, Repice AM, Hakiki B, Realmuto S, Bonavita S, Curti E, Brambilla L, Mataluni G, Cavalla P, Di Sapio A, Signoriello E, Barone S, Maniscalco GT, Maietta I, Maraffi I, Boffa G, Malucchi S, Nozzolillo A, Coghe G, Mechi C, Salemi G, Gallo A, Sacco R, Cellerino M, Malentacchi M, De Angelis M, Loreface L, Magnani E, Prestipino E, Sperli F, Brescia Morra V, Fenu G, Barilaro A, Abbadessa G, Signori A, Granella F, Amato MP, Uccelli A, Gobbi C, Sormani MP. Treatment of multiple sclerosis with rituximab: A multicentric Italian-Swiss experience. *Mult Scler*. 2020;26(12):1519-1531.
  48. Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, Hutchinson M. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74(24):2004-2015.
  49. Tobin WO. Early Diagnosis and Treatment Are Associated With Improved Outcomes in Patients With Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2021;97(17):799-800.
  50. Li DKB, Held U, Petkau J, et al. MRI T2 lesion burden in multiple sclerosis: A plateauing relationship with clinical disability. *Neurology*. 2006;66(9):1384-1389.
  51. Bouman PM, Strijbis VI, Jonkman LE, Hulst HE, Geurts JJ, Steenwijk MD. Artificial double inversion recovery images for (juxta)cortical lesion visualization in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2022;28(4):541-549.
  52. Bodini B, Battaglini M, Stefano ND, Khaleeli Z, Barkhof F, Chard D, Filippi M, Montalban X, Polman C, Rovaris M, Rovira A, Samson R, Miller D, Thompson A, Ciccarelli O. T2 lesion location really matters: a 10 year follow-up study in primary progressive multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2011;82(1):72-77.

# ANNEXE



Annexe 1. Différents phénotypes d'évolution de la SEP [1]

Diffusion dans l'espace	
≥ 1 lésion T2 dans 2 des 4 régions suivantes :	Périvericulaire Juxtacorticale Sous-tentorielle Médullaire
Diffusion dans le temps	
Présence d'une nouvelle lésion T2 et/ou d'une nouvelle lésion prenant le gadolinium quel que soit le délai entre les deux clichés IRM	
Ou présence simultanée de lésions asymptomatiques dont certaines sont rehaussées par le gadolinium et d'autres non	

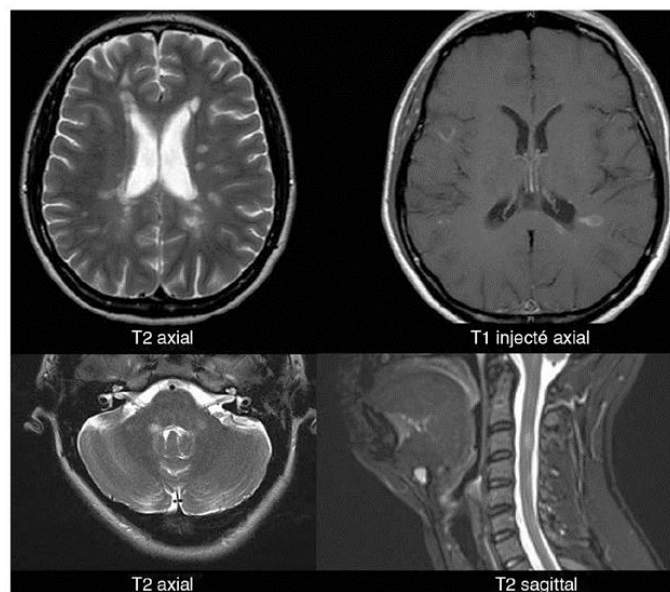
Annexe 2. Critères de dissémination spatio temporelle [2]

Critère clinique		
Présence d'une aggravation de la maladie sur un an (de manière rétrospective ou dans le cadre d'un suivi)		
Critères paracliniques		
ET présence de deux critères parmi ces trois	Mise en évidence d'une dissémination spatiale au niveau encéphalique	≥ 1 lésion T2 dans au moins 1 région caractéristique de la SEP (périvericulaire, juxtacorticale, sous-tentorielle)
	Mise en évidence d'une dissémination spatiale au niveau médullaire	≥ 2 lésions T2 médullaires
	Remarque : si le patient présente une symptomatologie médullaire ou du tronc cérébral, la/les lésion(s) symptomatique(s) n'est(ne sont) pas prise(s) en compte dans ce calcul	
	Mise en évidence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines	Présence d'une augmentation de l'index IgG et/ou de bandes oligoclonales

Annexe 3. Critères diagnostiques de SEP PP [2]

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).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1); ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2; ou 2 SF 3; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée; garde un usage partiel des bras; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0	Patient grabataire; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10	Décès lié à la SEP.

#### Annexe 4. Score EDSS [3]



#### Annexe 5. Lésions caractéristiques de la SEP

## **Références**

1. Pittock SJ. Chapter 1 - Clinical Features and Natural History of Multiple Sclerosis: The Nature of the Beast. In: Lucchinetti CF, Hohlfeld R, eds. Blue Books of Neurology. Vol 35. MULTIPLE SCLEROSIS 3. Butterworth-Heinemann; 2010:1-18.
2. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*. 2011;69(2):292-302.
3. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-1444.