



HAL
open science

Impact économique d'un rythme d'administration personnalisé d'ocrelizumab chez les patients atteints de SEP dans le service des maladies inflammatoires du cerveau et de la moelle épinière au chu de la Timone

Romain Saunier

► To cite this version:

Romain Saunier. Impact économique d'un rythme d'administration personnalisé d'ocrelizumab chez les patients atteints de SEP dans le service des maladies inflammatoires du cerveau et de la moelle épinière au chu de la Timone. Sciences du Vivant [q-bio]. 2025. <dumas-05272201>

HAL Id: dumas-05272201

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-05272201v1>

Submitted on 22 Sep 2025

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 CC BY-NC-ND 4.0 - Attribution - Non-commercial use - No Derivative Works - International License

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 28 MAI 2025

PAR

Monsieur **Romain SAUNIER**

Né(e) le 06/07/1999 à Aix-en-Provence

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

IMPACT ECONOMIQUE D'UN RYTHME D'ADMINISTRATION
PERSONNALISE D'OCRELIZUMAB CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS
DE SEP DANS LE SERVICE DES MALADIES INFLAMMATOIRES DU
CERVEAU ET DE LA MOELLE EPINIÈRE AU CHU DE LA TIMONE.

JURY :

Président : Monsieur le Professeur HONORE STEPHANE

Membres : Madame le docteur ROUDOT MARJORIE, Madame le docteur BOUTIERE
CLEMENCE, Madame le docteur RICO-LAMY AUDREY

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pierre REBOUILLON M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER
-----------------	--------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE**PROFESSEURS**

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	M. Jérôme JOUVE Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	--

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Sok Siya BUN

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	Mme Haïfa LAYACHI RAHABI M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie
Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint
Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant
Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier
Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant
Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Stéphane HONORE, Président du Jury, merci d'avoir accepté de prendre part à mon projet et ainsi de m'honorer d'assurer la présidence du jury de cette thèse.

Au docteur Marjorie ROUDOT, directrice de thèse, je vous remercie de m'avoir accompagnée tout au long de ce travail et de m'avoir conseillé tout au long de la rédaction de ce travail. Vous veuillez trouver ma profonde reconnaissance.

Aux docteurs, du service des MICeM de la Timone, Clémence BOUTIERE et Audrey RICO-LAMY, merci énormément d'avoir pu me permettre de participer à cette étude d'où a pu découler mon sujet de thèse. Veuillez trouver l'expression de mes remerciements les plus sincères.

À mes parents, pour leur amour inconditionnel, leur patience, leur écoute et les valeurs qu'ils m'ont transmises. Merci d'avoir toujours cru en moi, même dans les moments de doute.

À mon oncle, pour sa gentillesse, son regard bienveillant et son intérêt sincère pour mon travail.

À mon frère, pour sa présence grandissante de jour en jour.

À ma grand-mère Christiane qui a toujours veillé sur moi et su prendre soin de moi depuis tout petit.

À l'ensemble de ma famille, pour leur soutien moral, leurs encouragements chaleureux et leur bienveillance tout au long de ces années.

À Louis et Stéphane, mes copains pharmaciens depuis le début avec qui j'ai vécu des doutes dans ces études mais aussi de merveilleux moments de vie et de révision (grâce au petit carnet surtout !). À Morgane qui a complété cette fine équipe avec brio.

À tous les copains de santé avec qui j'ai vécu, je vis et je vivrai des moments inoubliables.

À mes amis du lycée, qui sont devenus bien plus que des amis, une seconde famille.

À Charlotte qui me supporte tous les jours et qui m'aide à être une meilleure personne de jour en jour.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs »

Table des matières

Liste abrégiation	14
Liste des figures et des tableaux	17
Préambule	19
Première Partie : La SEP	21
1. Histoire de la SEP.....	21
2. L'épidémiologie de la SEP	22
2.1 La SEP au niveau mondial	22
2.2 La SEP au niveau français	24
3. L'étiologie de la SEP.....	25
3.1 Les facteurs génétiques	25
3.1.1 Le CMH.....	25
3.1.2 Le HLA	26
3.1.3 Les lymphocytes.....	26
3.1.4 Les immunoglobulines	27
3.1.5 La PBM	28
3.2 Les facteurs environnementaux.....	29
3.2.1 La théorie hygiéniste	29
3.2.2 L'exposition au soleil	30
3.2.3 Le tabagisme.....	31
3.2.4 L'EBV	31
3.2.5 L'obésité à l'adolescence.....	32
3.2.6 Les autres facteurs	33
4. L'anatomo-physiopathologie de la SEP.....	34
4.1 L'anatomie du SNC	34
4.1.1 Le SNC.....	34
4.1.2 Les cellules gliales.....	35
4.1.3 La structure de la myéline.....	37
4.2 La physiopathologie de la SEP	38
4.2.1 L'inflammation	38
4.2.2 La démyélinisation.....	38
4.2.3 Les dommages axonaux.....	38
4.2.4 Le phénomène d'Uhthoff	39
4.2.5 Les mécanismes des symptômes positifs.....	39
4.2.6 Les mécanismes des symptômes corticaux.....	39

4.2.7	Les mécanismes de récupération neurologique en phase de rémission	40
4.2.8	Les mécanismes de déficits neurologiques persistants	41
4.3	L'auto-immunité	41
4.3.1	L'immunité innée	41
4.3.1.1	Les cellules NK.....	41
4.3.1.2	Les mastocytes.....	42
4.3.1.3	Les PNN.....	42
4.3.1.4	Les macrophages	43
4.3.2	L'immunité adaptative.....	44
4.3.2.1	Les LT	44
4.3.2.1.1	Les LT CD4+	45
4.3.2.1.2	Les LTh1	46
4.3.2.1.3	Les LTh17	47
5.	La description de la SEP.....	48
5.1	La description phénotypique de la SEP	48
5.1.1	La SEP-RR.....	48
5.1.2	La SEP-PP	48
5.1.3	La classification de Lublin.....	49
5.2	Les phénotypes particuliers.....	49
5.2.1	Le syndrome Cliniquement Isolé (SCI)	49
5.2.2	Le syndrome Radiologiquement Isolé (SRI).....	50
6.	Les symptômes de la SEP	51
6.1.	Les symptômes moteurs et fonctionnels.....	51
6.1.1.	Les troubles de la motricité.....	51
6.1.2.	L'ataxie cérébelleuse	51
6.2	Les troubles sensoriels	52
6.2.1	Les troubles de la sensibilité.....	52
6.2.2.	Les troubles visuels	52
6.3	Les troubles cognitifs et émotionnels.....	53
6.4	Les troubles dépressifs et anxieux.....	54
6.5	Les troubles autonomes et sphinctériens.....	54
6.5.1	Les troubles urinaires	54
6.5.2	Les troubles digestifs.....	55
6.5.2.1.	La constipation	55
6.5.2.2.	L'incontinence fécale	55
6.5.3	Les troubles de la sexualité	56

6.5.3.1	La baisse de la libido	56
6.5.3.2	La dysfonction érectile chez l'homme	56
6.5.3.3	La sécheresse vaginale et les douleurs lors des rapports chez la femme	56
6.5.4.	La fatigue	57
6.5.5	Les douleurs chroniques.....	57
6.5.5.1	Les douleurs neuropathiques.....	57
6.5.5.2	Les douleurs musculaires et articulaires	58
7.	Le diagnostic de la SEP	58
7.1	Les critères de diagnostic et le diagnostic différentiel	58
7.2	Les examens complémentaires pour confirmer le diagnostic.....	60
7.2.1	L'IRM cérébrale et médullaire	60
7.2.1.1	L'IRM cérébrale	60
7.2.1.2	La Ponction Lombar (PL)	61
7.2.1.3	Le bilan sanguin	61
7.3	Les défis et les limites du diagnostic.....	61
8.	La prise en charge de la SEP	62
8.1	L'Education Thérapeutique du Patient (ETP).....	62
8.2	La prise en charge médicamenteuse.....	63
8.2.1	La poussée inflammatoire.....	63
8.2.2	Les traitements de fonds	63
8.2.2.1	Les recommandations de la prise en charge	63
8.2.2.2	Les immunomodulateurs	64
8.2.2.2.1	L'AG	64
8.2.2.2.2	Les interférons.....	65
8.2.2.2.3	Les peginterférons.....	67
8.2.2.3	Les IS	67
8.2.2.3.1	Le Mitoxantrone.....	67
8.2.2.3.2	Le Fingolimod.....	68
8.2.2.3.3	Les anticorps monoclonaux	68
8.2.3	Les traitements des symptômes et les complications de la SEP.....	70
8.2.3.1	La spasticité	70
8.2.3.2	Les troubles de la marche et de l'équilibre.....	70
8.2.3.3	La fatigue.....	71
Deuxième Partie : L'Ocrelizumab et son Schéma Thérapeutique		72
1.	Les généralités sur l'Ocrelizumab.....	72
1.1	Le mécanisme d'action	72

1.1.1	La cible des anti-CD20	72
1.1.2	L'efficacité et la tolérance de l'Ocrelizumab	74
1.2	Le dosage et la fréquence des injections	76
1.3	Les EI et les CI de l'Ocrelizumab	76
1.3.1	Les réaction à l'injection	76
1.3.2	Les risque d'infections	76
1.3.3	La Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)	77
1.3.4	Le Virus de l'Hépatite B (VHB).....	77
1.3.5	Les CI	78
1.3.6	L'Ocrelizumab chez la femme enceinte	78
1.4	Les biomarqueurs et le suivi thérapeutique	79
1.4.1	Le suivi clinique des patients	79
1.4.1.1	Les LB CD19+	79
1.4.2	Le suivi psychologique	79
1.4.3	La communication avec le patient et ses proches.....	80
1.5	La comparaison avec d'autres traitements de la SEP	80
1.5.1	L'Ocrelizumab versus l'Interfon bêta-1a.....	80
1.5.2	L'Ocrelizumab versus le Fingolimod	81
1.5.3	L'Ocrelizumab versus le Natalizumab.....	82
1.5.4	L'Ocrelizumab versus le Rituximab.....	83
1.5.6	Les risques d'infections	85
1.6	Les perspectives de recherche	86
2.	L'Ocrelizumab, dans un milieu hospitalier	88
2.1	La Tarification à l'Activité (T2A) et la liste en sus	88
2.1.1	Qu'est-ce qu'une molécule onéreuse ?	89
2.1.2	La prise en charge de l'Ocrelizumab.....	92
2.1.3	Le Comité de Sécurisation des Produits de Santé (COSEPS)	92
3.	L'espacement des cures : justification et mise en place	94
3.1	Les raisons scientifiques et cliniques de l'espacement des cures	94
3.1.1	L'hypothèse de maintien de l'efficacité clinique	94
3.1.2	Les données disponibles sur l'évolution des LB.....	96
3.1.3	L'hypogammaglobulinémie	97
3.1.4	Une réduction des risques d'infections grâce à l'espacement des cures	98
3.2	La stratégie d'espacement testée au CHU de la Timone	98
3.2.1	L'espacement des cures : une solution viable ?	98
3.2.2	La réduction des coûts ?.....	99

3.2.3 L'amélioration de la qualité de vie des patients.....	99
3.2.4 Le Rituximab, une solution efficace et moins onéreuse ?	100
3.2.4.1 L'efficacité du Rituximab.....	100
3.2.4.2 Les économies par rapport à l'utilisation de l'Ocrelizumab.....	101
3.2.4.3 Le Rituximab dans le service des MICeM à la Timone.....	101
4. L'étude de cas réalisé dans le service des MICeM au CHU de la Timone.....	102
4.1 La description de l'étude.....	102
4.2 Le protocole de suivi et l'identification des poussées et de l'activité radiologique	105
4.3 L'analyse des données.....	106
4.4 Les données d'efficacité	107
4.5 L'activité en fonction de l'intervalle de cure.....	108
5. L'impact économique au CHU de la Timone.....	109
5.1 La réduction du nombre de cycles d'Ocrelizumab	109
5.2 L'économie sur les cures engendrées	110
5.3 La réduction du coût non médicamenteux en cas d'espacement des cures.....	113
5.4 Les Limites et perspectives	114
Conclusion	115
Bibliographie.....	119
Liste des annexes.....	131

Liste abréviation

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AG : Acétate de Glatiramère

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARS : Agence Régionale de Santé

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

BOC : Bande OligoClonale

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

COMEDIMS : Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles

CI : Contre-Indication

COSEPS : Comité de Sécurisation des Produits de Santé

CPA : Cellule Présentatrice de l'Antigène

DDE : Dissémination Dans l'Espace

DDT : Dissémination Dans le Temps

EAE : Encéphalopathie Auto-immune Expérimentale

EBV : Epstein-Barr Virus

EDSS : Expanded Disability Status Scale ; traduction : échelle élargie du statut d'invalidité

EI : Effet Indésirable

ERO : Espèce Réactive de l'Oxygène

ETP : Éducation Thérapeutique du Patient

GHM : Groupe Homogène de Malades

GHS : Groupe Homogène de Séjour

GWAS : Genome-Wide Association Study ; traduction : études d'association génétique à grande échelle

HAS : Haute Autorité de Santé

HLA : Human Leukocyte Antigen ; traduction : antigènes des leucocytes humains

IFN- γ : InterFéron Gamma

IgG : ImmunoGlobuline G

IL-17 : InterLeukine-17

IM : IntraMusculaire

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IRM : IRM de Référence

IS : ImmunoSuppresseur

JC : John Cunningham

LB : Lymphocyte B

LCR : Liquide CéphaloRachidien

LCS : Liquide CérébroSpinal

LEMP : LeucoEncéphalopathie Multifocale Progressive

LT : Lymphocyte T

LTreg : Lymphocyte T régulateur

MBP : Protéine Basique de la Myéline

MICeM : Maladies Inflammatoires du Cerveau et de la Moelle épinière

MO : Molécule Onéreuse

NK : Natural Killer ; traduction : tueuse naturelle

NORB : Névrite Optique RétroBulbaire

OFSEP : Observatoire Français de la SEP

ON : Oxyde Nitrique

OR : Odds Ratio ; traduction : rapport de cotes

PBM : Protéine Basique de la Myéline

PCR : Polymerase Chain Reaction

PIRA : Progression Indépendante de l'Activité des Rechutes

PL : Ponction Lombaire

PNN : PolyNucléaire Neutrophile

PUI : Pharmacie à Usage Interne

RAW : Relapse Associated Worsening ; traduction : Aggravation Associée aux Rechutes

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RLT : Récepteurs des Lymphocytes T

SC : Sous Cutanée

SCI : Syndrome Cliniquement Isolé

SCSEP : Société Canadienne de la SEP

SEP : Sclérose En Plaques

SEP-PP : SEP Primaire Progressive

SEP-RR : SEP Récurrente-Rémittente

SEP-SP : SEP Secondairement Progressive

SFSEP : Société Française de la SEP

SMR : Service Médical Rendu

SNC : Système Nerveux Central

SNP : Système Nerveux Périphérique

SC : Sous Cutanée

SRI : Syndrome Radiologiquement Isolé

TAR : Taux Annualisé de Rechutes

TLR : Récepteurs de Type Toll

T2A : Tarification à l'Activité

UV : Rayons Ultraviolets

VHB : Virus de l'Hépatite B

Liste des figures et des tableaux

Figure 1 : Atlas du nombre de personnes atteintes par la SEP dans le monde en 2023

Figure 2 : Prévalence normalisée par âge et par sexe de la sclérose en plaques en 2016

Figure 3 : Carte de la prévalence de la SEP en France par centre, calculée à partir 42 centres participant au projet de l'Observatoire Français de la SEP (OFSEP) le 08/12/2024

Figure 4 : Schéma montrant une augmentation des IgG1 après l'incubation du plasma avec la protéine

Figure 5 : Schéma de la conséquence de l'obésité sur l'inflammation cellulaire

Figure 6 : Schéma d'un neurone

Figure 7 : Principales fonctions des cellules gliales dans le SNC.

Figure 8 : Schéma de la structure d'un axone myélinisé

Figure 9 : Schéma de la différenciation des LT dans le SNC

Figure 10 : Différenciation du LT CD4 naïf sous l'impulsion de protéines sécrétées par l'organisme

Figure 11 : Les troubles cognitifs et les fréquences approximatives des déficiences dans la SEP

Figure 12 : Les critères McDonald de 2017

Figure 13 : Comparaison des anticorps anti-CD20 : structure, épitopes et mécanismes d'action

Figure 14 : Effet de la concentration sérique d'Ocrelizumab sur le délai de progression confirmée du handicap dans la sclérose en plaques

Figure 15 : Dépenses et unités administrées pour les médicaments de la liste en sus entre 2013 et 2022 dans le secteur public et privé

Figure 16 : Cinétique de repopulation des lymphocytes B CD19 après traitement par Rituximab (RTX) ou Ocrelizumab (OCR)

Figure 17 : Taux d'IgG par patient au départ et après l'instauration du Rituximab

Figure 18 : « Dépenses pour les dix substances actives les plus coûteuses de la liste en sus en MCO et HAD en 2017, 2020, 2021 et 2022 »

Figure 19 : Schéma regroupant tous les éléments comptés dans la tarification au séjour.

Figure 20 : Évolution du TAR selon les groupes de traitement pendant l'étude initiale, la phase d'extension et le suivi sans traitement

Figure 21 : Évolution temporelle des lésions T1 réhaussées au gadolinium chez les patients selon le groupe de traitement jusqu'à 144 semaines

Figure 22 : Évolution temporelle des lésions T1 réhaussées au gadolinium chez les patients selon le groupe de traitement jusqu'à 144 semaines

Figure 23 : Diagramme de sélection des patients de l'étude réalisé au CHU de la Timone.

Figure 24 : Graphique renseignant les traitements avant l'initiation d'Ocrelizumab

Figure 25 : Graphique sur les justifications du switch de l'ancien traitement à l'Ocrelizumab

Figure 26 : Courbe survie Kaplan-Meier (intervalle de confiance 95%)

Figure 27 : Taux annualisé de poussées moyen en fonction catégorie d'intervalle

Figure 28 : Répartition des traitements de fonds en cours chez les patients atteints de SEP-RR à partir de la cohorte de l'OFSEP le 8 décembre 2024

Figure 29 : Répartition des traitements de fonds en cours chez les patients atteints de SEP-SP à partir de la cohorte de l'OFSEP le 8 décembre 2024

Figure 30 : Répartition des traitements de fonds en cours chez les patients atteints de SEP-PP à partir de la cohorte de l'OFSEP le 8 décembre 2024

Tableau 1 : Tableau présentant les différents marqueurs recherchés dans une prise de sang en vue d'un diagnostic différentiel et leurs pathologies associées

Tableau 2 : Tableau des différents interférons commercialisés et une partie de leur Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Tableau 3 : RCP de deux formes de Natalizumab dans la prise en charge de la SEP

Tableau 4 : Tableau montrant la moyenne de jours entre chaque cycle d'Ocrelizumab et le nombre de personnes par tranche sur l'étude réalisée au CHU de la Timone.

Préambule

La Sclérose En Plaques (SEP) est une maladie auto-immune chronique du Système Nerveux Central (SNC). Elle se manifeste par une démyélinisation progressive, accompagnée d'une inflammation pouvant aller jusqu'à la dégénérescence des fibres nerveuses. Environ 2,8 millions de personnes en sont atteintes dans le monde, ce qui en fait la principale cause de handicap non traumatique chez les jeunes adultes. (1) Les femmes sont particulièrement touchées avec un ratio de trois femmes pour un homme. L'évolution de la maladie est très variable d'un patient à l'autre, ce qui nécessite une prise en charge adaptée à chaque patient. Chez certains, les symptômes apparaissent par poussées suivies de phases de rémission ; chez d'autres la progression est constante sans interruption. (2)

La SEP a longtemps été une maladie très handicapante dont les traitements ne permettaient que de soulager les symptômes ou de réduire, que très peu, la progression de la maladie. Actuellement, les nouvelles molécules sur le marché ont permis une avancée majeure dans la prise en charge de la SEP. En effet, ces dernières ne permettent pas une guérison mais ralentissent voire stoppent la progression de la maladie en évitant l'apparition de poussées inflammatoires. (3) L'un de ces traitements, qui a commencé sa commercialisation le 23 février 2018, est l'Ocrelizumab (Ocrevus®, Roche). Il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre les Lymphocytes B (LB) CD20+, administré tous les six mois en perfusion. Il a montré une bonne efficacité pour réduire les poussées et ralentir la progression du handicap. (4)

Mais comme pour tout traitement de fond, des questions se posent sur le long terme.

Est-il nécessaire de maintenir un schéma d'injection de l'Ocrelizumab tous les 6 mois chez tous les patients ? Pourrait-on espacer ces cures chez certains patients sans mettre en danger le patient ? Cette réflexion est apparue chez les patients dont l'espacement de cures non médicale (confinement de la COVID-19, déménagement, mauvais suivi des patients) aurait montré une efficacité durable même au-delà des délais proposés par le laboratoire.

À cela s'ajoutent des effets secondaires sur l'immunité à long terme, des considérations économiques et le souhait, de plus en plus exprimé, d'une meilleure qualité de vie pour les patients.

Dans ce contexte, l'idée d'un espacement des cures fait son chemin dans le service des Maladies Inflammatoires du Cerveau et de la Moelle épinière (MICeM) au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de la Timone. Cette solution n'est pas applicable à tout le monde, il s'agit d'une démarche personnalisée en fonction des patients. En effet, chez certains, même après

plus d'un an après la dernière cure, le traitement ferait toujours effet. Alors que pour d'autres, il est indispensable de réaliser une cure tous les 6 mois pour éviter de nouvelles poussées.

Cette thèse a pour but de faire le point sur la SEP et ses traitements, avec un focus particulier sur l'Ocrelizumab. L'étude pharmaco-économique menée au CHU de la Timone, entre le service des MICeM et la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI), servira de base pour analyser les enjeux cliniques et économiques liés à l'espacement des cures dans le traitement de la SEP.

Première Partie : La SEP

1. L'histoire de la SEP

Les premières descriptions cliniques s'apparentant à la SEP remontent au XIXe siècle. C'est Jean-Martin Charcot, un neurologue français, qui, en 1868, a proposé une description précise de la maladie et a donné le nom de SEP. Il identifie les lésions inflammatoires dans le SNC et les relie aux symptômes. Toutefois, des traces historiques suggèrent que la SEP existait bien avant sa reconnaissance médicale. (5)

L'origine de la pathologie reste encore à l'heure actuelle un débat mais plusieurs hypothèses ont été émises au cours des siècles. L'une d'elles est l'hypothèse viking qui suggère que les Scandinaves auraient joué un rôle dans la diffusion de la SEP par la forte prévalence au sein de leur population et par leurs colonisations multiples d'autres territoires.

Les autres hypothèses sont plutôt penchées sur le développement de la maladie. Elles évoquent une collaboration des facteurs environnementaux, infectieux ou génétiques qui pourraient déclencher la SEP. (6)

Les avancées technologiques, telle que la découverte de l'imagerie par Résonance Magnétique (IRM), ont permis une meilleure connaissance des processus responsables de la maladie. (7)

2. L'épidémiologie de la SEP

2.1 La SEP au niveau mondial

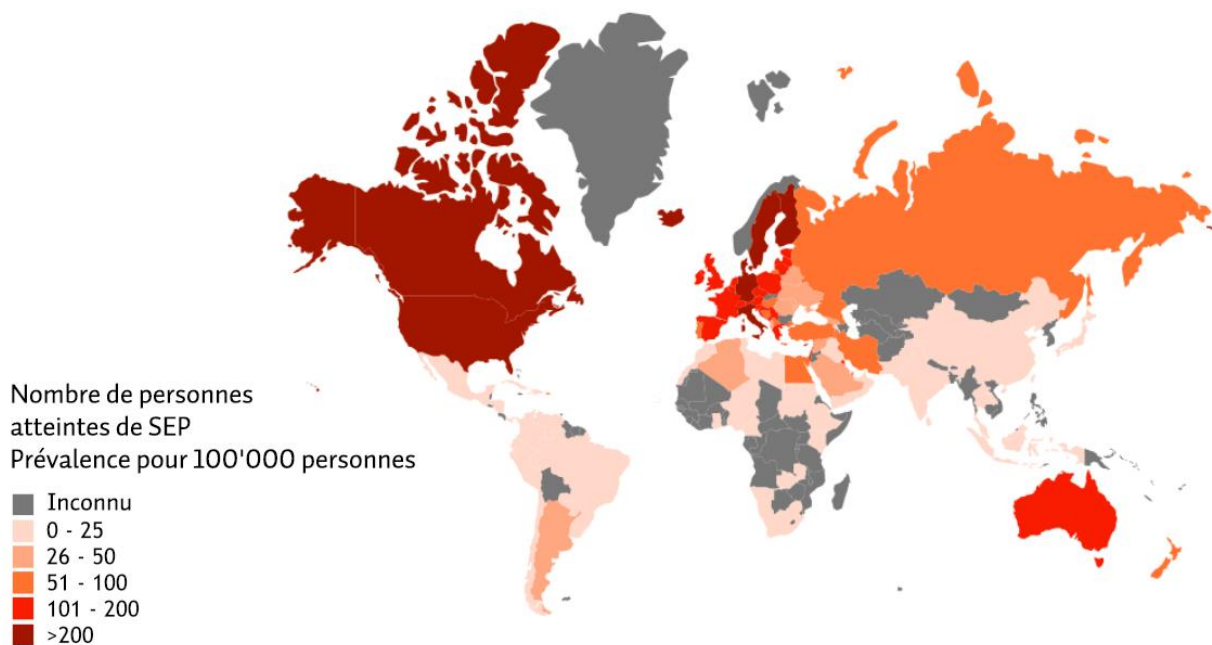


Figure 1 : Atlas du nombre de personnes atteintes par la SEP dans le monde en 2023

La SEP est une maladie qui affecte l'ensemble du globe. Cependant, le recueil de données reste insuffisant pour établir précisément la prévalence dans tous les pays.

Avant d'interpréter cet atlas, il est essentiel de rappeler les disparités existantes en matière de diagnostic et de critères d'inclusion de la SEP à travers le monde. À première vue, les pays développés et plus largement l'hémisphère nord semblent plus touchés. Toutefois, le manque de données ne permet pas de confirmer cette hypothèse. La SEP serait présente à l'échelle mondiale mais dans certaines régions l'accès limité aux soins empêche de nombreux patients d'être diagnostiqués.

Les chiffres disponibles indiquent que le nombre de personnes atteintes de la SEP est passé de 2,3 millions en 2013 à 2,8 millions en 2020, puis à 2,8 millions en 2023 (8). Actuellement, une personne sur 3 000 dans le monde vit avec la SEP, mais cette prévalence peut atteindre une personne sur 300 dans les pays les plus touchés.

Cette étude met également en lumière le fait que la SEP ne concerne pas uniquement les adultes : environ 30 000 enfants ont été diagnostiqués en 2013.

À ce jour, l'épidémiologie n'a pas permis d'établir une répartition claire de la maladie selon les zones géographiques ou l'évolution temporelle. Cependant, ces études ont conduit à l'élaboration de plusieurs hypothèses sur les causes potentielles de la SEP. Parmi elles figurent le rôle du complexe Human Leukocyte Antigen (HLA), la théorie hygiéniste, l'exposition au soleil, l'origine infectieuse (Epstein-Barr Virus (EBV)), le tabagisme, le microbiote intestinal, la nutrition ou encore certains vaccins. Ces pistes seront développées plus en détail dans cette thèse. (2)

Par ailleurs, les données épidémiologiques recueillies permettent d'adapter les politiques de santé publique aux besoins des patients. En mai 2022, l'OMS a ainsi lancé un plan d'action mondial sur l'épilepsie et les maladies neurologiques, visant à améliorer l'accès aux soins et leur qualité à l'échelle internationale, notamment pour les personnes atteintes de la SEP.

Enfin, les études épidémiologiques montrent une variation de la prévalence de la SEP en fonction du sexe. Avant la puberté, la maladie touche les filles et les garçons de manière équivalente. Toutefois, dès l'adolescence, la prévalence augmente davantage chez les femmes et cet écart ne cesse de croître tout au long de la vie, atteignant un ratio de trois femmes pour un homme aux alentours de 85 ans. (9)

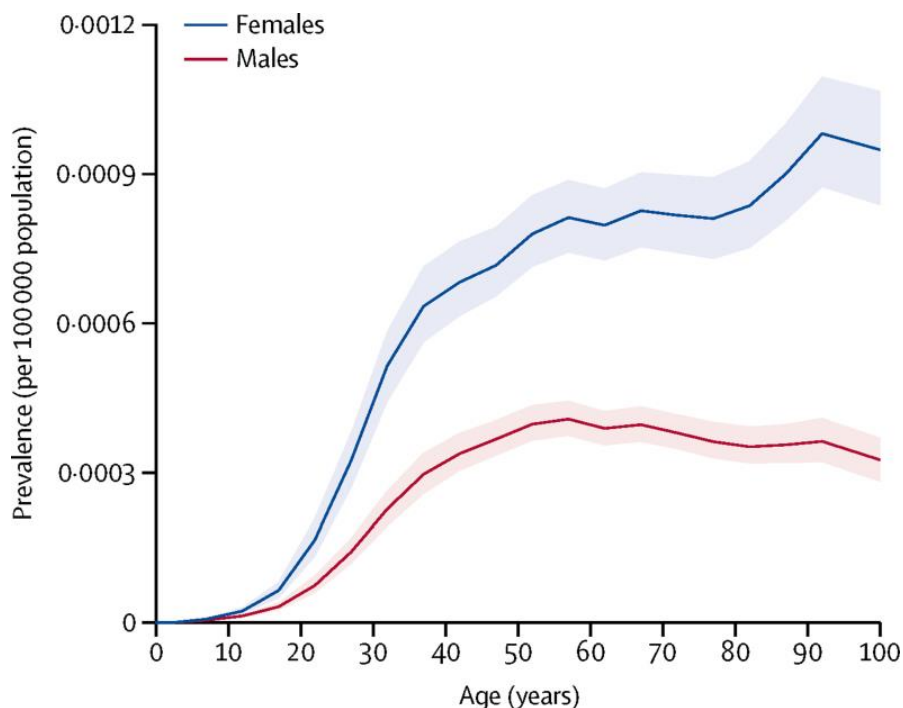


Figure 2 : Prévalence normalisée par âge et par sexe de la sclérose en plaques en 2016

2.2 La SEP au niveau français

En France, la SEP affecte environ 130 000 individus et constitue la principale cause de handicap sévère non traumatique chez les jeunes adultes. L'âge moyen d'apparition des premiers symptômes est d'environ 30 ans. La maladie présente une prédominance féminine, avec un sex-ratio de 1 homme pour 3 femmes. (10) (11)

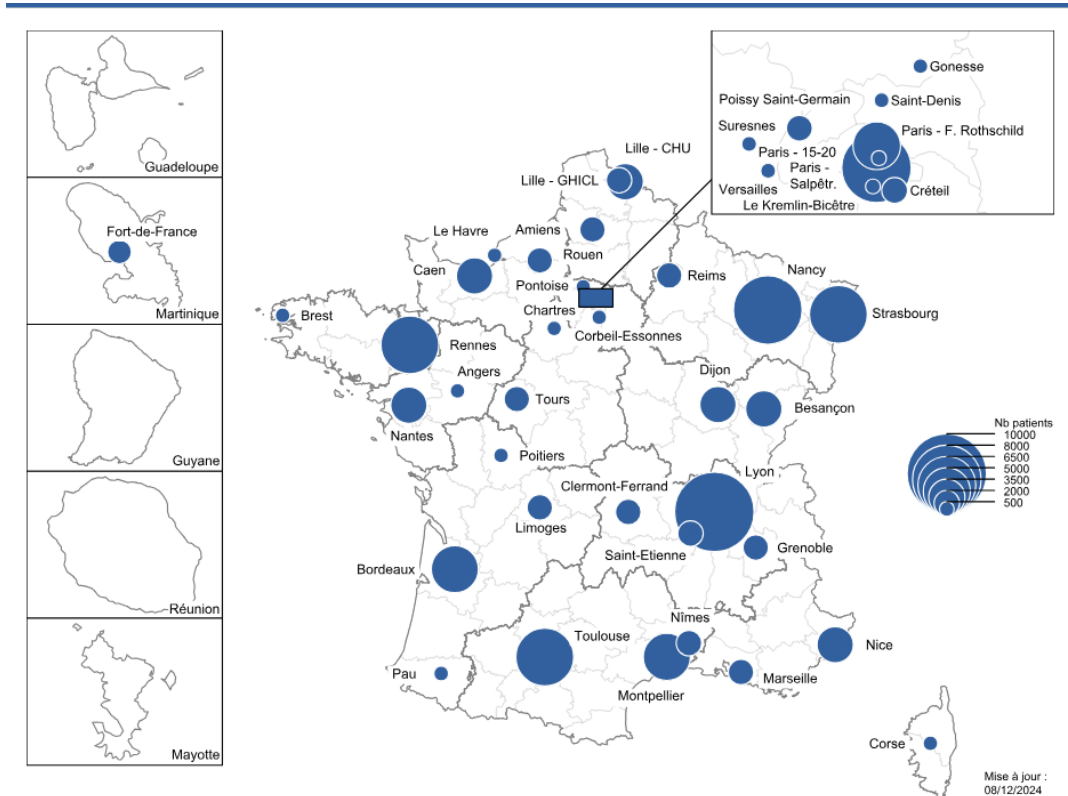


Figure 3 : Carte de la prévalence de la SEP en France par centre, calculée à partir de 42 centres participant au projet de l'Observatoire Français de la SEP (OFSEP) le 08/12/2024

3. L'étiologie de la SEP

3.1 Les facteurs génétiques

Contrairement à certaines idées reçues, la SEP n'est pas une maladie strictement héréditaire. En effet, il n'existe pas de gène transmis directement par les parents qui provoquerait systématiquement son déclenchement.

Toutefois, on observe tout de même une certaine prédisposition génétique. En effet, des facteurs génétiques peuvent augmenter le risque de développer la SEP. C'est pourquoi, la maladie se déclare parfois chez plusieurs individus de la même famille.

Aujourd'hui, plus de 200 variants génétiques ont été associés à la maladie mais aucun ne suffit à lui seul à expliquer son étiologie. Il semble qu'il faille une interaction entre ces facteurs génétiques et des éléments environnementaux pour que la maladie se déclare. (12)

Les progrès réalisés dans le domaine de la génétique, notamment grâce à des techniques comme la Genome-Wide Association Study (GWAS), ont permis de mieux cerner le caractère polygénique de la SEP. Par exemple, en 2016, 194 variants génétiques ont été identifiés comme potentiellement liés à la maladie. Ce nombre pourrait être revu à la hausse dans les années à venir, avec le perfectionnement des outils d'analyse. (13)

Parmi les protéines suspectées de jouer un rôle dans cette pathologie : on retrouve notamment le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH), les Récepteurs des Lymphocytes T (RLT), les ImmunoGlobulines de type G (IgG) et la Protéine Basique de la Myéline (PBM). (14)

3.1.1 Le CMH

Le terme CMH est utilisé pour désigner un ensemble de gènes codants pour des protéines qui vont jouer un rôle dans la reconnaissance du soi et la réponse immunitaire. Le CMH s'applique à tous les vertébrés alors que HLA est spécifique du CMH humain. Souvent quand on parlera de gènes humains du CMH, on dira HLA-A, HLA-B, etc.

Le CMH est essentiel au système immunitaire et est codé par des gènes situés sur le chromosome 6. Il code des molécules de surface spécialisées dans la présentation des peptides antigéniques aux lymphocytes T (LT) via leurs récepteurs. (15)

Les molécules du CMH se divisent en plusieurs classes : le CMH de classe I, le CMH de classe II et le CMH de classe III.

3.1.2 Le HLA

Certaines variations génétiques des gènes HLA sont fortement associées à des maladies auto-immunes, ce qui suggère une implication directe de ces allèles dans la susceptibilité à ces pathologies (spondylarthrite ankylosante, SEP, psoriasis, narcolepsie)

L'allèle HLA-DR2 est un facteur de risque majeur pour la SEP. Il est également associé à la narcolepsie, un trouble neurologique du sommeil causé par une perte des neurones producteurs d'hypocrétine. (16)

3.1.3 Les lymphocytes

Dans le mécanisme auto-immun de la SEP, les lymphocytes jouent un rôle prépondérant. Nous allons nous intéresser aux LT et LB. Les LT peuvent se différencier en différentes sous-familles avec des fonctions différentes : LT CD4+, LT CD8+ ou LT régulateurs (LTreg).

Les lymphocytes Th1 sont des LT CD4 + spécialisées dans les pathogènes intracellulaires. Ils vont reconnaître, à tort, des antigènes du soi au niveau de la myéline. Ils synthétisent de l'Interféron Gamma (IFN- γ) qui entraîne le recrutement d'autres cellules immunitaires en faveur d'une démyélinisation et la perméabilisation de la Barrière Hémato Encéphalique (BHE).

Les lymphocytes Th17 passent très facilement la BHE et sécrète l'Interleukine-17 (IL-17) qui déclenche une réaction inflammatoire puissante au niveau du SNC. Leur présence est corrélée avec l'activité IRM, la sévérité des poussées et la progression du handicap.

De plus, les LB, pour donner suite à leur activation, vont produire des anticorps ciblant la PBM et engendrant la démyélinisation des axones.

Il existe aussi les LTreg qui inhibe les réponses auto-immunes. Dans la SEP, Les LTreg sont souvent quantitativement normales mais fonctionnellement altérées. Cette dérégulation favorise une inflammation chronique du SNC et la destruction de la myéline.

Enfin, Les lymphocytes Th9 jouent un rôle ambivalent encore en recherche actuellement mais plusieurs études suggèrent un rôle pro-inflammatoire en favorisant la perméabilité de la BHE notamment. (17)

3.1.4 Les immunoglobulines

Les IgG sont particulièrement impliquées dans un certain nombre de maladies auto-immunes, dont la SEP. Dans la quasi-totalité des cas de SEP, on retrouve une synthèse d'IgG directement dans le SNC. Cette production anormale est un bon reflet de l'inflammation locale, et elle est à l'origine de ce qu'on appelle les Bandes OligoClonales (BOC) qui sont un critère important dans le diagnostic de la maladie.

Parmi les différentes sous-classes, ce sont les IgG1 qui sont les plus représentés dans l'organisme humain. Elles interviennent surtout dans la réponse humorale dirigée contre des antigènes de nature protéique.

Les IgG1 ne se contentent pas d'être des marqueurs de l'inflammation ; elles participent aussi à la progression de la SEP. Leur rôle est l'activation du complément, la phagocytose de la myéline et l'activation des cellules T.

L'article « Multiple sclerosis plasma IgG aggregates induce complement-dependent neuronal apoptosis », publié dans la revue *Cell death and disease*, mentionne d'ailleurs qu'on peut extraire jusqu'à 20 fois plus d'IgG des plaques de SEP que du cerveau sain, ce qui souligne leur implication potentielle dans la maladie, ou au moins leur utilité comme outil diagnostique.

(18)

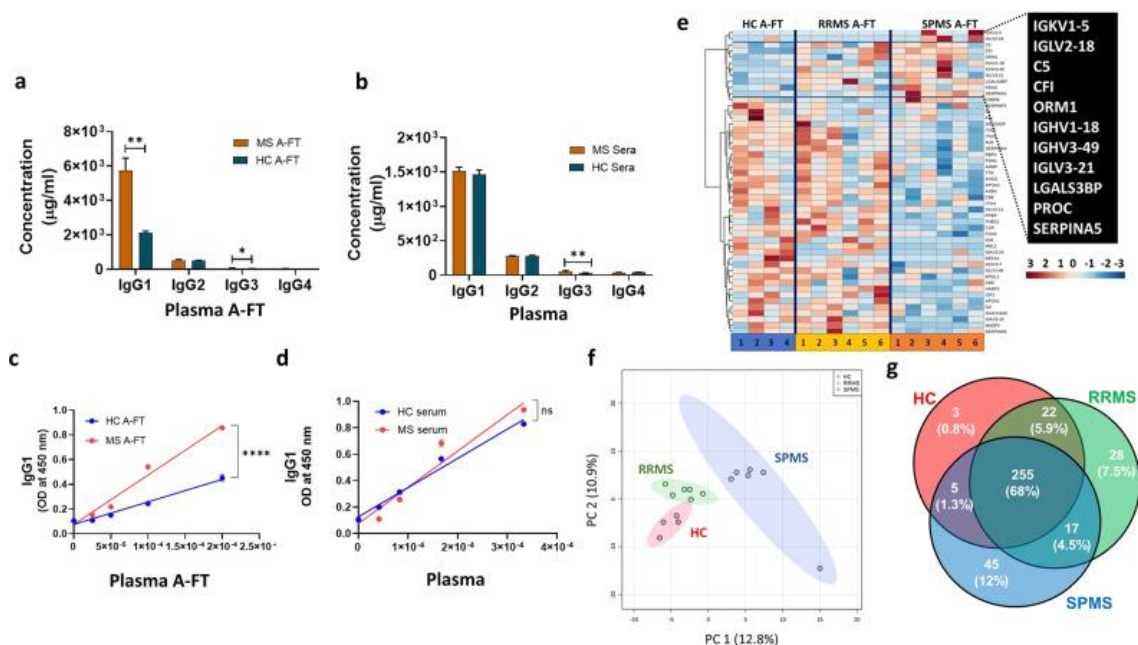


Figure 4 : Schéma montrant une augmentation des IgG1 après l'incubation du plasma avec la protéine

Dans cette étude, les chercheurs se sont rendus comptes que la protéine A (produit par *Staphylococcus aureus*) avait une forte affinité pour le fragment Fc des IgG1. Cette interaction inhibe l'activation du complément. Ils ont pu, grâce à cette technique, purifier des IgG1 et les utiliser dans des thérapies expérimentales visant à moduler la réponse immunitaire. Il se pourrait que cette protéine A puisse être utilisée à des fins thérapeutiques en neutralisant des IgG pathogènes présents dans des maladies auto-immunes tel que la SEP. (18)

3.1.5 La PBM

La gaine de myéline est composée de lipides et de protéines dont la PBM qui va nous intéresser. Cette dernière joue un rôle crucial dans la structure de cette gaine et dans le maintien de sa stabilité. La gaine de myéline a pour but de permettre la conduction des influx nerveux mais aussi de l'accélérer.

Dans la SEP, qui est une maladie auto-immune où la myéline est attaquée, la PBM devient une cible privilégiée du système immunitaire. Plusieurs recherches ont mis en évidence la présence d'auto-anticorps dirigés contre la PBM mais aussi une activation anormale des LT qui la reconnaissent. Ces phénomènes entraînent un processus de démyélinisation provoquant des lésions neuronales au sein du SNC.

Quand la PBM est dégradée, elle libère des fragments qui peuvent eux-mêmes renforcer l'auto-immunité, créant un cercle vicieux où les lésions s'aggravent.

La PBM est également utilisée comme biomarqueur dans certains tests diagnostiques et pour évaluer l'activité de la maladie mais elle n'est pas spécifique de la SEP. En effet, Des niveaux élevés de PBM dans le Liquide Céphalo-Rachidien (LCR) peuvent être observés pendant les phases actives de démyélinisation. (19)

3.2 Les facteurs environnementaux

Le risque de SEP est largement déterminé par des facteurs environnementaux et liés au mode de vie. La prédisposition génétique n'expliquant pas à elle seule le développement de la SEP.

3.2.1 La théorie hygiéniste

La théorie hygiéniste découle d'un constat simple : les pays, dans lesquels les conditions sanitaires sont les meilleures, ont une prévalence plus importante de maladies auto-immunes et allergiques.

De plus, des études ont montré que les enfants exposés à des infections précoces auraient moins de chance de développer la SEP. Ces arguments vont dans le sens qu'une stimulation immunitaire dès le plus jeune âge permettrait de diminuer le développement des maladies auto-immunes ou allergiques.

Comme pour beaucoup de pathologies complexes, l'origine semble multifactorielle : génétique, épigénétique, environnementale, avec un intérêt croissant pour le rôle du microbiote intestinal ou encore de certains virus. Mais les preuves restent encore insuffisantes pour tirer des conclusions définitives. (20)

Une étude réalisée en Louisiane en 2012 suggère de l'ingestion d'œufs vivants de vers parasites pourrait diminuer la survenue de poussées inflammatoires chez les patients atteints de SEP. Pendant trois mois, les patients ont consommé 2.500 œufs des helminthes de l'espèce *Trichuris Suis*, à un intervalle régulier de 14 jours.

Ils ont remarqué une hausse des marqueurs de l'inflammation (protéine C réactive, taux d'éosinophile) au début puis ils ont baissé après 1 à 2 mois. Il semblerait que le nombre de nouvelles lésions visibles à l'IRM ait été réduit. Cependant, la période étudiée semble trop courte pour avoir de vrais résultats significatifs. (21)

La question normale à se poser serait : Comment les parasites auraient-ils un effet protecteur contre la SEP ?

Les recherches sur les protéines sécrétées par les helminthes ouvrent des perspectives thérapeutiques prometteuses. Une protéine en particulier, FhHDM-1, a démontré sa capacité à atténuer les symptômes de l'Encéphalomyélite Auto-immune Expérimentale (EAE) sur un modèle animal de la SEP. Bien que ces résultats soient encore préliminaires, ils permettent

de comprendre les mécanismes d'action de FhHDM-1 et pourrait conduire à l'émergence de nouveaux traitements.

L'EAE correspond à un modèle animal de SEP utilisé en laboratoire.

Grâce à des millions d'années de coévolution avec l'homme, les molécules issues des parasites ont développé des propriétés pharmacologiques optimisées. Elles pourraient ainsi surpasser les médicaments biologiques actuels, souvent limités par leur manque de spécificité et leurs Effets Indésirables (EI). Exploiter ces biomolécules issues des helminthes représente donc une piste novatrice pour la mise au point de nouvelles thérapies contre la SEP. (22)

3.2.2 L'exposition au soleil

Une autre théorie sur l'étiologie de la SEP serait un manque d'ensoleillement et donc un taux de vitamine D réduit. Des études épidémiologiques rapportent une prévalence moins importante de la SEP dans les pays ensoleillés.

Ce lien paraît d'autant plus important pendant l'enfance et l'adolescence. Un manque d'exposition solaire ou un déficit en vitamine D avant l'âge de 20 ans pourrait fortement augmenter le risque de développer la maladie. De plus, des études suggèrent qu'une supplémentation en vitamine D, surtout à l'adolescence, pourrait réduire ce risque. Il est connu que la vitamine D joue un rôle immunomodulateur au sein de l'organisme. Cet effet pourrait donc apporter un effet protecteur contre la SEP.

Chez les patients atteints de SEP, un taux sanguin élevé de vitamine D serait favorable à une réduction de la progression de la maladie avec moins de poussées et activité inflammatoire réduite.

Cela dit, même si la vitamine D est bien tolérée, y compris à des doses relativement élevées, son efficacité comme traitement à part entière de la SEP n'est pas encore prouvée.

En pratique, les médecins prescrivent systématiquement chez les enfants de la vitamine D, surtout dans les zones avec un faible ensoleillement. Les recommandations de l'exposition solaire suggèrent de profiter des bienfaits des UV sans pour autant augmenter les risques, notamment celui du cancer cutané. (23)

En plus de la production de vitamine D, l'exposition aux UV entraîne la libération de diverses substances chimiques capables de moduler l'activité des cellules B et T régulatrices. Ces interactions pourraient jouer un rôle clé dans la prévention et l'évolution de la maladie. (24)

3.2.3 Le tabagisme

Le tabagisme est un facteur de risque environnemental bien établie dans la SEP, tant déclencheur qu'aggravant. Il existe une relation dose-dépendant : plus la consommation de tabac est élevée, plus les chances de développer la SEP sont importantes. L'inflammation chronique induite par les éléments toxiques présents dans la fumée pourrait expliquer le déclenchement de la SEP ou de sa progression. De plus, le tabac perturbe l'intégrité de la BHE rendant le SNC plus vulnérable aux agressions et la pénétration des cellules auto-immunes. Comme vu précédemment, ces cellules provoquent une démyélinisation qui entraîne elle-même une inflammation au niveau du SNC. Par ailleurs, le tabagisme augmente la vulnérabilité aux infections respiratoires, connues pour déclencher des poussées de SEP. Le tabagisme passif représente aussi un facteur de risque.

En revanche, l'utilisation du tabac sous forme orale (comme le snuff) semble avoir un effet protecteur, probablement en raison de la nicotine, qui pourrait moduler la réponse immunitaire de manière bénéfique.

D'un point de vue santé publique, environ 20 % des cas de SEP en Suède sont attribuables au tabagisme actif ou passif. Il est donc fortement conseillé d'arrêter de fumer, en particulier pour les patients atteints de SEP, afin de ralentir la progression de la maladie et améliorer l'efficacité des traitements. (23)

3.2.4 L'EBV

L'EBV est un herpesvirus humain très répandu au sein de la population. Il infecte principalement les lymphocytes B et y reste à vie sous forme latente. Lors de la primo-infection active, il est responsable de la mononucléose infectieuse. Chez certaines personnes prédisposées génétiquement, le virus se déclenche de manière chronique perturbant ainsi le fonctionnement normal de ces lymphocytes B. Ces derniers peuvent se comporter comme des Cellules Présentatrices d'Antigène (CPA), activer des lymphocytes T auto-réactifs ou participer au mimétisme moléculaire. Les antigènes viraux de l'EBV sont similaires à ceux de la myéline ; l'organisme produit donc des anticorps qui vont cibler les antigènes de l'EBV mais aussi la myéline. Ce mécanisme va entraîner une réaction auto-immune au sein du SNC. (23)

3.2.5 L'obésité à l'adolescence

Un Indice de Masse Corporelle (IMC) élevé est associé à un risque accru de SEP chez les adolescents et d'autant plus chez les femmes. Il existe un risque poids dépendant : plus l'IMC est élevé, plus le risque augmente. (25)

L'obésité est en effet un état de basse inflammation chronique entraînant des déséquilibres immunologiques pouvant favoriser l'auto-immunité dirigée contre la myéline. En effet, l'obésité augmente la synthèse de cytokines pro-inflammatoires. Le tissu adipeux produit une hormone (leptine) qui stimule les LT pro-inflammatoires (Th1 et Th17) et elle inhibe les LTreg qui ont pour rôle de limiter l'auto-immunité. Cette suractivation est encore plus marquée chez les porteurs de l'allèle HLA-DRB1*15:01, ce qui augmente considérablement la probabilité qu'une réponse auto-immune dirigée contre la myéline se déclenche.

De plus l'obésité emprisonnerait la vitamine D au sein du tissu adipeux et comme vu précédemment un taux sanguin réduit de vitamine D est un facteur de risque pour le développement et l'aggravation de la SEP. (26)

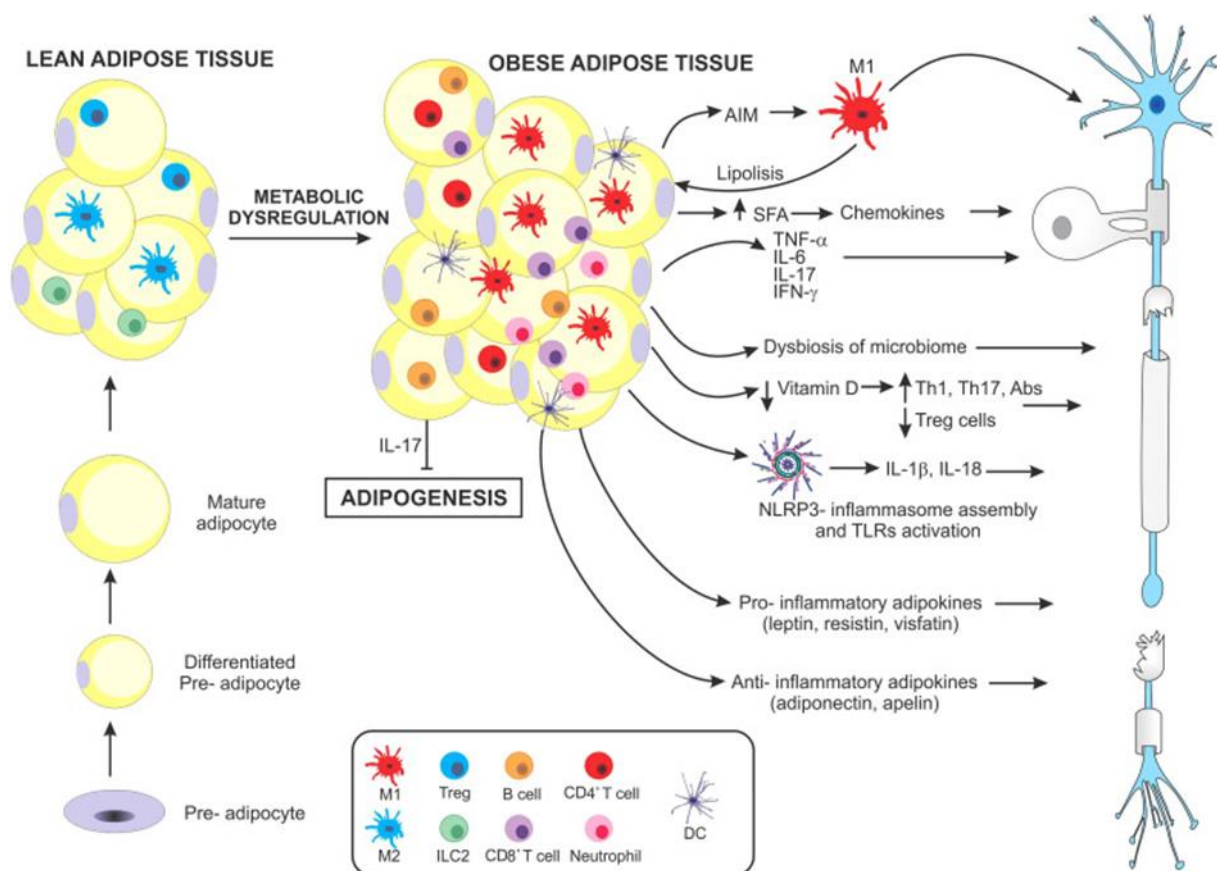


Figure 5 : Schéma de la conséquence de l'obésité sur l'inflammation cellulaire

Ce schéma met en évidence le lien entre l'obésité et la démyélinisation au sein du SNC. On voit une prédominance des cellules régulatrices (Macrophages 2, LTreg, IL-C2) dans le tissu adipeux sain alors qu'au contraire, le tissu adipeux chez le patient obèse contient plus de cellules pro-inflammatoires (Macrophage 1, Th1, Th17, T CD8 +). Cette inflammation est exacerbée par la lipolyse, qui libère des acides gras saturés stimulant la production de cytokines inflammatoires. Tous ces mécanismes favorisent un environnement inflammatoire au sein du SNC et une altération de la myéline. Encore une fois, ceci favorise le développement ainsi que la progression de la SEP. (26)

3.2.6 Les autres facteurs

Plusieurs habitudes de vie pourraient influencer, à des degrés divers, le risque de développer une SEP. Parmi elles le travail sédentaire, notamment lorsqu'il est présent avant l'âge de 20 ans, a été associé à une augmentation du risque, avec un odds ratio estimé autour de 1,7. Cette association semble persister à l'âge adulte, bien que de manière moins prononcée.

La question de la consommation d'alcool reste plus controversée : les études publiées sur le sujet sont discordantes. Certaines ne montrent aucun lien significatif, tandis que d'autres suggèrent une relation inverse, avec une diminution modérée du risque de SEP chez les consommateurs réguliers (Odds Ratio (OR) entre 0,7 et 0,8), en particulier dans une logique dose-dépendante.

À l'inverse, la consommation de café fait l'objet de résultats plus convergents. Une prise quotidienne supérieure à 900 mL a été associée à une baisse significative du risque (OR \approx 0,70).

Si ces données ouvrent des pistes intéressantes sur le rôle de certains facteurs comportementaux, les niveaux de preuve actuels ne permettent pas, à ce jour, d'établir des recommandations préventives claires. (23)

4. L'anatomo-physiopathologie de la SEP

4.1 L'anatomie du SNC

4.1.1 Le SNC

Le SNC est composé du cerveau et de la moelle épinière. Le cerveau est sans doute l'un des organes le plus complexe de l'organisme. Il permet un grand nombre de fonctions vitales telles que les mouvements, la perception, la fonction cognitive, la régulation des émotions et du comportement, les fonctions autonomes, la régulation du sommeil et enfin la protection contre la douleur. Une atteinte de ce complexe, même partielle, peut entraîner des conséquences lourdes, parfois handicapantes.

D'un point de vue cellulaire, deux grandes familles assurent l'ensemble de ces fonctions : les neurones, qui transmettent les signaux nerveux et les cellules gliales, souvent en arrière-plan, pourtant indispensables. Ce sont elles qui assurent le soutien, la nutrition et la protection des neurones, tout en participant activement à l'homéostasie du milieu cérébral.

Les neurones sont les véritables vecteurs de l'information. Chaque cellule est construite de façon à assurer cette fonction avec une grande efficacité : un corps cellulaire qui contient les structures essentielles à la survie de la cellule, des dendrites chargées de capter les signaux extérieurs et un axone qui conduit l'influx nerveux jusqu'à la synapse, là où la communication avec une autre cellule va se faire.

Ce processus de communication neuronale est très finement orchestré. Un signal reçu en périphérie déclenche un potentiel d'action, lequel se propage le long de l'axone. Arrivé à la terminaison, il provoque la libération de neurotransmetteurs dans la fente synaptique. Ces molécules traversent ensuite ce petit espace pour aller se fixer sur des récepteurs situés sur le neurone suivant. C'est rapide, précis et essentiel pour que le corps puisse réagir, penser, ressentir ou se souvenir.

Mais cette vitesse de transmission n'est pas due au hasard. Elle repose en partie sur la présence de la gaine de myéline, une sorte d'enveloppe lipidique qui entoure certains axones. Elle permet non seulement d'accélérer le passage de l'influx nerveux, mais aussi de le rendre plus efficace. Lorsqu'elle est altérée, comme c'est le cas dans la SEP, la conduction devient chaotique, voire impossible, ce qui explique une bonne partie des symptômes de la maladie.

(27)

NEURONE

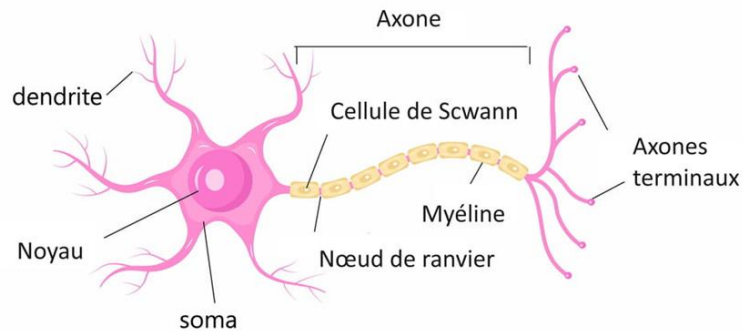


Figure 6 : Schéma d'un neurone

4.1.2 Les cellules gliales

Les cellules gliales sont des cellules non neuronales présentes dans le SNC et le Système Nerveux Périphérique (SNP). Elles ne participent pas directement à la transmission des signaux nerveux mais jouent un rôle dans le soutien et la protection des neurones. Il existe plusieurs types de cellules gliales : les astrocytes, les oligodendrocytes, les microglies et les cellules épendymaires.

Les oligodendrocytes sont responsables de la myélinisation mais ils peuvent être incapables de réparer efficacement les lésions de myéline entraînant des plaques de démyélinisation visibles sur les IRM.

À la suite d'une inflammation ou une lésion du SNC, les astrocytes permettent un processus de cicatrisation du tissu nerveux appelé gliose. Le but est de protéger le tissu nerveux et de maintenir l'intégrité des messages nerveux, cependant ce phénomène peut devenir excessif et entraîner des dommages notamment une altération fonctionnelle et une dégénérescence neuronale. Les microglies, recrutées lors des poussées inflammatoires du SNC, tentent de lutter contre l'inflammation mais leur hyper activation peut être délétère et favoriser l'inflammation chronique. (28)

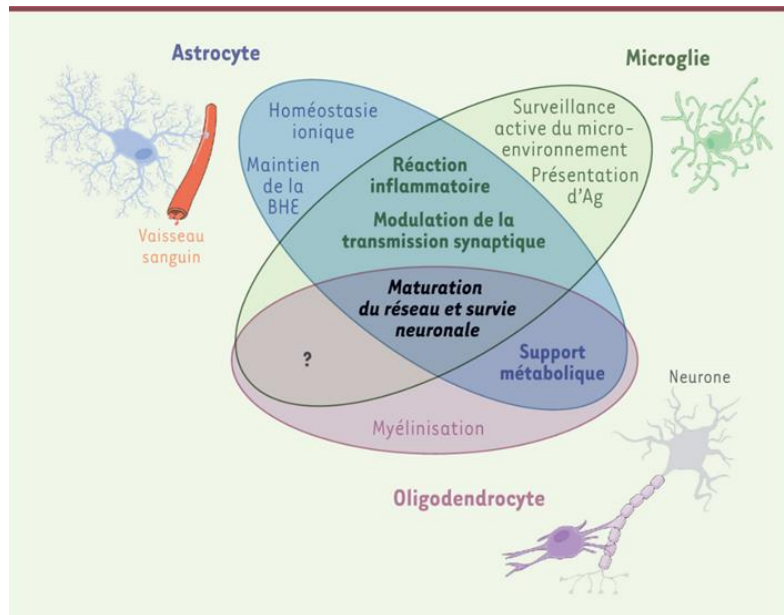


Figure 7 : Principales fonctions des cellules gliales dans le SNC.

Ce diagramme de Venn illustre les principales fonctions physiologiques des différentes cellules gliales au sein du SNC. Bien qu'elles aient toutes des fonctions attitrées, elles peuvent collaborer sur d'autres. Les fonctions de modulation de la transmission synaptique et de la réaction inflammatoire sont partagées entre les astrocytes et les microglies tandis que la maturation du réseau et la survie neuronale est partagée par les 3 types. Le support métabolique est réalisé aussi bien par les oligodendrocytes que par les astrocytes. (29)

Au fil des années, de plus en plus de preuves scientifiques traduisent un rôle important des cellules gliales. Les stimuli environnementaux influencent fortement le comportement de ces cellules en modulant leur réponse inflammatoire, qu'elle soit pro-inflammatoire ou anti-inflammatoire, avec des variations en fonction de l'intensité de ces stimuli.

Il est nécessaire de comprendre les mécanismes de dommages axonaux et de réparation du SNC pourrait aider à développer des traitements efficaces pour la SEP.

De plus, le bon fonctionnement du SNC dépend d'une communication correcte entre les cellules gliales et comprendre celle-ci permettraient également de développer des thérapies ciblées. (30)

4.1.3 La structure de la myéline

La myéline est présente aussi bien dans le SNC et dans le SNP. Dans le SNC, ce sont les oligodendrocytes qui la sécrètent tandis que se sont les cellules de Schwann dans le SNP. Sa composition est essentiellement des lipides et des protéines dont la PBM qui joue un rôle essentiel dans le bon fonctionnement du SNC.

Lors du processus de myélinisation, la cellule responsable enroule progressivement sa membrane autour de l'axone cible. Ce processus dynamique implique l'extension d'une « langue interne » de la membrane myélinique immature. L'expression de la PBM par les oligodendrocytes facilite ensuite la compaction de la myéline, formant une ligne dense enrichie en structure de base de la myéline et une ligne périodique correspondant à l'apposition extracellulaire. Dans le SNC, la myéline ainsi formée, riche en lipides et en protéines, conserve des nanocanaux cytoplasmiques, essentiels au transport des métabolites et à la transmission des signaux. (31)

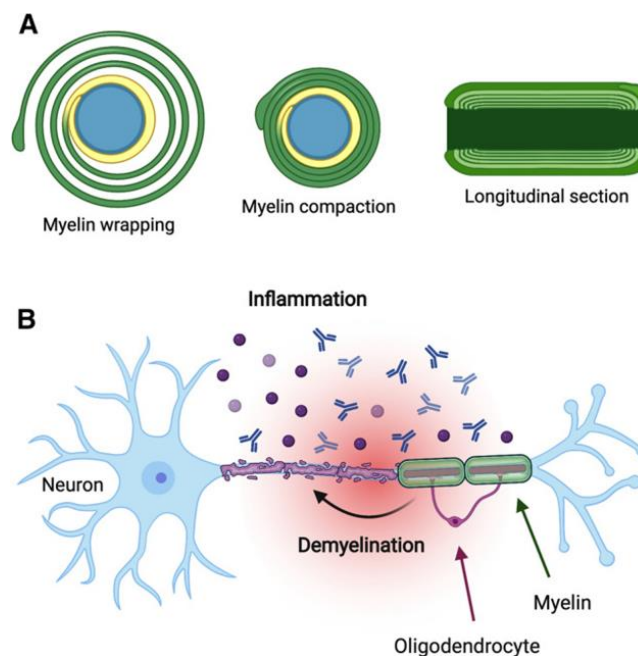


Figure 8 : Schéma de la structure d'un axone myélinisé

4.2 La physiopathologie de la SEP

4.2.1 L'inflammation

L'inflammation, à elle seule, peut engendrer des déficits cliniques notables, indépendamment de tout processus de démyélinisation. Lors des poussées, les premières lésions sont caractérisées par l'apparition de marqueurs inflammatoires consécutive à la rupture de la BHE. Cette rupture permet la libération de diverses substances, notamment des cytokines, de l'Oxyde Nitrique (ON) et des anticorps dirigés contre les canaux ioniques, induisant des altérations transitoires voire un blocage de la conduction nerveuse. (32)

4.2.2 La démyélinisation

La démyélinisation est un processus central de la physiopathologie de la SEP. Elle est due principalement à l'attaque de cellules auto-immune du SNC qui détruisent la myéline. En effet, une fois activée les LT migrent dans le SNC et libèrent des cytokines pro-inflammatoires qui permettent le recrutement de LB et de macrophages.

Toutes ces cellules immunitaires détruisent la myéline et provoquent, la plupart du temps, des plaques de démyélinisation non réparables par les oligodendrocytes. Cette non-réparation est souvent due à une gliose excessive qui devient délétère. Ce sont ces plaques ou lésions du SNC qui sont à l'origine des symptômes et qui sont visibles à l'IRM. (32)

4.2.3 Les dommages axonaux

Les dommages axonaux font référence à la destruction ou la détérioration des axones eux-mêmes. Les cellules immunitaires rognent d'abord sur la gaine de myéline mais au long cours peuvent provoquer la dégénérescence axonale qui est souvent irréversible. Ces atteintes axonales engendrent des symptômes pouvant être très handicapant.(33)

4.2.4 Le phénomène d'Uhthoff

Le phénomène d'Uhthoff est observé chez les patients atteints de SEP. Il se caractérise par une aggravation des symptômes de manière transitoire. Il porte le nom du neurologue qui l'a décrit en premier : Otto Uhthoff.

L'augmentation de la température corporelle va ralentir la vitesse de conduction en particulier dans les zones démyélinisées du cerveau comme c'est le cas chez les patients atteints de SEP. Ce ralentissement entraîne une exacerbation transitoire des symptômes habituels du patient qu'ils soient les troubles visuels, les troubles moteurs, les troubles sensoriels ou la fatigue.

Les patients doivent être conscients de ce phénomène et éviter toutes les situations de chaleur comme l'effort physique, les bains chauds ou les situations de stress. (34)

4.2.5 Les mécanismes des symptômes positifs

Une activation anormale des cellules nerveuses ou une réponse excessive à certains stimuli font apparaître des « symptômes positifs ». En effet, les axones démyélinisés sont plus sensibles aux stimuli et provoquent des symptômes tels que : paresthésies, douleurs neuropathiques, spasticité, tremblements, déficit visuel, fatigue inexplicée, ataxie. Ils sont souvent liés à une réactivation de l'inflammation dans le SNC. Ils peuvent disparaître ou s'atténuer avec le temps ou grâce aux traitements ou bien perdurer. (32)

4.2.6 Les mécanismes des symptômes corticaux

Historiquement, la SEP touchait principalement la substance blanche mais il est désormais établi qu'elle atteint également la substance grise qui contient le cortex cérébral et les noyaux gris profonds. En effet, dans 90% des autopsies de patients atteints de SEP on retrouve des lésions corticales et d'autant plus dans les formes chroniques et progressives de la maladie.

Ces symptômes corticaux peuvent prendre différentes formes : crise d'épilepsie, trouble cognitif précoce, aphasia, apraxie, agnosie, altération de la perception spatiale. C'est la modernisation de l'imagerie qui a permis de mieux visualiser ces lésions.

Les lymphocytes infiltrent les méninges et libèrent des cytokines et médiateurs pro-inflammatoires. Ces derniers causent une inflammation méningée chronique dans les sillons corticaux qui vont provoquer à terme des lésions corticales.

Il existe différents types de lésions corticales :

- Type I : lésion mixte cortico-sous-corticale (dans le cortex et un peu dans la substance blanche)
- Type II : lésion intracorticale pure
- Type III : lésion subpiaie (sous la surface corticale)
- Type IV : lésion transcorticale complète.

Les types III et IV sont les plus spécifiques de la SEP car ils sont souvent liés à une inflammation méningée chronique.(32)

4.2.7 Les mécanismes de récupération neurologique en phase de rémission

Après une poussée inflammatoire, l'organisme a pour mission de restaurer les fonctions neurologiques. Tout d'abord le système immunitaire revient à la normale en diminuant les cytokines pro-inflammatoires et l'infiltration des lymphocytes auto-immuns et en recouvrant l'intégrité de la BHE. Un environnement de réparation est alors instauré.

Les oligodendrocytes migrent vers les lésions et synthétisent de la myéline autour des axones démyélinisés. Cette fonction est partielle mais permet de restaurer une partie de la conduction nerveuse. (35)

La plasticité neuronale permet de réduire les séquelles bien que la réparation ne soit pas complète. Ce processus est possible grâce à différents procédés : la réorganisation des circuits neuronaux, le renfort des connexions synaptiques alternatives et le recrutement des zones adjacentes. (36)

En plus des mécanismes adaptatifs, la modulation des réponses inflammatoires contribue à cette phase de récupération. (37)

Cependant, quand les lésions sont trop importantes et les processus de réparation et compensatoire ne suffisent pas, il apparaît des séquelles plus ou moins invalidantes.

4.2.8 Les mécanismes de déficits neurologiques persistants

Les démyélinisations chroniques vont provoquer un stress métabolique sur l'axone et conduire à sa mort axonale. Les neurones nécrosés, ne se régénérant pas, provoquent des lésions irréversibles et responsables des troubles moteurs, sensitifs ou cognitifs.

En dehors des poussées, il est possible d'observer une inflammation persistante de bas grade qui crée un contexte inflammatoire chronique. Une activation continue de la microglie et des astrocytes engendre un cercle vicieux d'inflammation et de démyélinisation qui peut avoir pour conséquence une atrophie progressive du cerveau associé à une progression du handicap.

Le système de plasticité neuronale, pourtant très compétent, devient insuffisant avec l'accumulation des lésions neuronales et les circuits compensatoires ne suffisent plus. (38)

4.3 L'auto-immunité

Plusieurs composants du système immunitaire, tels que les lymphocytes Th, les lymphocytes B auto-réactifs et certaines cytokines pro-inflammatoires, jouent un rôle dans le développement de la SEP.

4.3.1 L'immunité innée

L'immunité innée semble jouer un rôle dans la SEP au travers des acteurs suivants : les cellules Natural Killer (NK), les cellules gliales, les mastocytes, les polynucléaires neutrophiles (PNN) et les macrophages.

4.3.1.1 Les cellules NK

Les cellules NK sont des cellules de l'immunité innée issues de la moelle osseuse. Elles circulent dans le sang et résident dans plusieurs tissus (SNC, foie, poumons et tissus lymphoïde). Leur fonction principale est d'éliminer les cellules infectées ou tumorales.

Leur rôle dans la SEP est ambigu car elles peuvent être aussi bien protectrices que délétères. En effet, les cellules NK permettent la régulation des lymphocytes T auto-réactifs et contrôler

l'inflammation par la sécrétion d'IL-10 ou modulant l'action des cellules dendritiques. Cependant elles peuvent aussi tuer des cellules gliales saines et participer à la dégénérescence neuronale en bloquant les processus de réparation. (39)

4.3.1.2 Les mastocytes

Les mastocytes, normalement connus pour leurs rôles dans les allergies, ont un impact beaucoup plus large, surtout quand il s'agit de l'inflammation dans le SNC. En fait, ces cellules se retrouvent dans les tissus conjonctifs surtout près des vaisseaux, des nerfs ou des muqueuses. Ils sont placés pour détecter des éléments étrangers. Dans le cas de la SEP, leur rôle n'est pas totalement compris, mais on commence à voir qu'ils jouent un rôle bien plus important qu'on ne le pensait.

Chez les patients SEP, on remarque qu'il y a plus de mastocytes dans les zones du SNC où les lésions apparaissent. Quand ils sont activés, ces mastocytes vont libérer plusieurs médiateurs biologiques comme l'histamine, des cytokines, ou des facteurs de croissance. Ces molécules vont vraiment amplifier l'inflammation et rendre la situation pire, surtout en favorisant l'entrée de lymphocytes et macrophages dans le tissu nerveux affecté.

En plus de ça, ces mastocytes vont aussi perturber la barrière hémato-encéphalique. Ce qui veut dire qu'ils rendent cette barrière plus perméable et, donc, permettent à plus de cellules inflammatoires de passer et d'atteindre le SNC. Même si on ne connaît pas encore tout de leur rôle exact dans la SEP, c'est clair qu'elles influencent l'évolution de la maladie. Il faudrait plus de recherches pour mieux comprendre tous leurs mécanismes, mais il est possible qu'ils deviennent un jour une cible pour de nouveaux traitements. (40)

4.3.1.3 Les PNN

Les PNN sont les globules blancs les plus abondants dans le sang périphérique. Ils appartiennent à la lignée granulocytaire et produits au niveau de la moelle osseuse. Ils ont plusieurs fonctions au sein de l'organisme : la phagocytose d'agents exogènes, la libération de médiateurs inflammatoires (Espèce Réactive de l'Oxygène (ERO), enzymes, cytokines pro-inflammatoires) et la cytotoxicité. Selon un article de « *Journal of Clinical Medicine* », les PNN sont présents dans les lésions inflammatoires du SNC, où ils semblent exercer des effets à la fois bénéfiques et délétères.

Les neutrophiles permettent l'élimination des agents pathogènes, le recrutement des cellules immunitaires et la modulation de la réponse immune en affectant la réponse des LTh1 et LTh17.

Cependant les PNN infiltrent le SNC et exacerbent l'inflammation, provoquent des dégâts tissulaires par leur libération de ERO et d'enzymes ou active les processus auto-immuns en participant à la destruction de la myéline.

Ils sont recrutés en phase aiguë rapidement dans les zones inflammées ce qui peut être bénéfique pour initier la réparation mais leur présence excessive peut contribuer à une inflammation de bas grade ce qui peut provoquer des lésions et la progression de la maladie. (41)

4.3.1.4 Les macrophages

Les macrophages sont des cellules immunitaires dérivés des monocytes. Ils proviennent, comme les monocytes, des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse. Leurs fonctions sont la phagocytose des agents étrangers, des cellules mortes et la régulation de la réponse immunitaire. Ils sont capables de libérer des cytokines et chimiokines pour orchestrer l'activation des cellules immunitaires comme les LB et les LT.

Il existe les macrophages M1 qui sont plutôt délétères car ils sécrètent des cytokines inflammatoires qui exacerbent la démyélinisation et participent à la dégénérescence neuronale. Les macrophages M2 quant à eux participent au recrutement des cellules immunitaires au niveau des lésions neuronales, permettent la phagocytose de la myéline endommagée pour éviter que ces débris cellulaires prolongent l'inflammation et activent les lymphocytes T pour réguler l'immunité.

Comme les autres acteurs de l'immunité, les macrophages sont à la fois bénéfiques mais aussi délétère. (42)

4.3.2 L'immunité adaptative

Les cellules B et T interagissent de manière étroite dans les organes lymphoïdes secondaires pour orchestrer une réponse immunitaire efficace contre les agents pathogènes. (43)

4.3.2.1 Les LT

Les LT proviennent des cellules souches hématopoïétiques dans la moelle osseuse, mais leur maturation se fait dans le thymus. Leurs rôles sont la reconnaissance et la destruction des cellules infectées ainsi que la régulation de la réponse immune. Ils sécrètent des cytokines et des chimiokines.

Lors des poussées inflammatoires, les LT auto-réactifs traversent la BHE, devenue perméable. Ils vont cibler la myéline et la détruire mais aussi activer les microglies et les macrophages, alimentant ainsi le processus inflammatoire.

Dans la SEP, les types de lymphocytes qui nous intéressent sont les LT CD4+, les LT CD8+ et les LTreg

Les LT CD4+, dits « helpers », coordonnent la réponse immunitaire en activant les lymphocytes B, les macrophages et les LT CD8+. Ils peuvent se différencier en Th1 ou Th17, qui produisent des cytokines pro-inflammatoires directement dans le SNC.

Les LT CD8+, dits « cytotoxiques », reconnaissent et détruisent les cellules infectées ou tumorales. Dans la SEP, les LT CD8+ peuvent attaquer les oligodendrocytes.

Les LTreg jouent un rôle dans la tolérance du soi en inhibant l'activation excessive des lymphocytes T auto-immuns. Ils permettraient donc de réduire le phénomène d'auto-immunité. Cependant, les LTreg peuvent être moins fonctionnels dans la SEP et laisser cette auto-immunité s'installer et de persister chroniquement. (44)

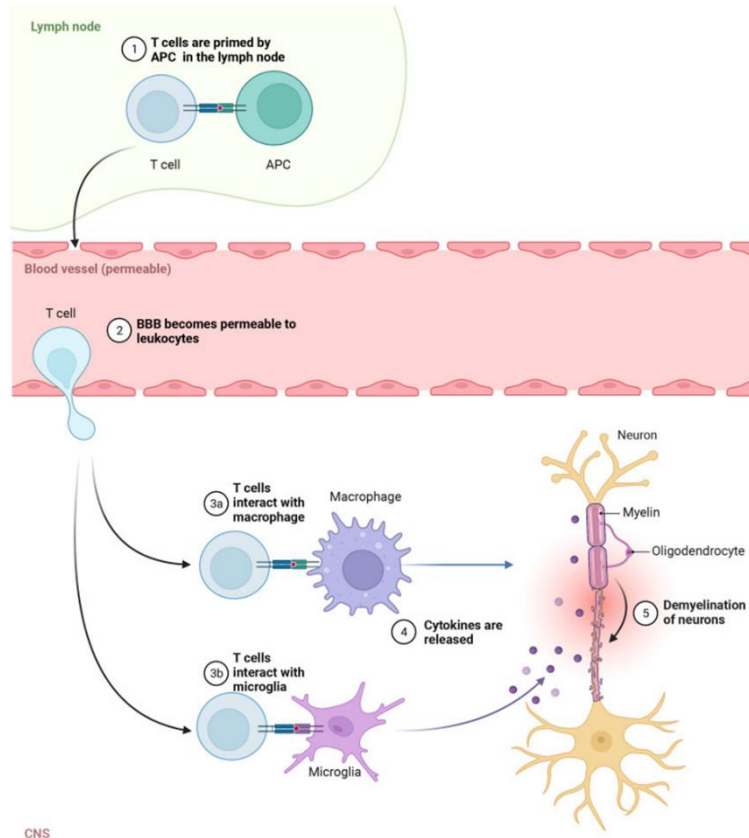


Figure 9 : Schéma de la différenciation des LT dans le SNC

4.3.2.1.1 Les LT CD4+

Les LT CD4+, dits « helpers » ou « auxiliaires », coordonnent la réponse immunitaire en activant les lymphocytes B, les macrophages et les LT CD8+. A la rencontre des cellules dendritiques ou autres CPA, les LT CD4+ s'activent et migrent dans le SNC en traversant la BHE altérée. Ils peuvent activer des macrophages, par le biais de médiateurs inflammatoires, qui vont phagocyter la myéline.

Ils peuvent se différencier en Th1 ou Th17. Les Th1 sont impliqués directement dans les poussées inflammatoires et dans la destruction de la myéline en sécrétant des IFN gamma et TNF alpha, qui activent les macrophages et les T CD8+. Les Th17 produisent des interleukines 17 qui permet le recrutement des cellules immunitaires et active les macrophages.

Tous ces processus vont vers un rôle néfaste des LT CD4+ qui provoquent la destruction de la myéline ainsi que des lésions axonales irréversibles. (45)

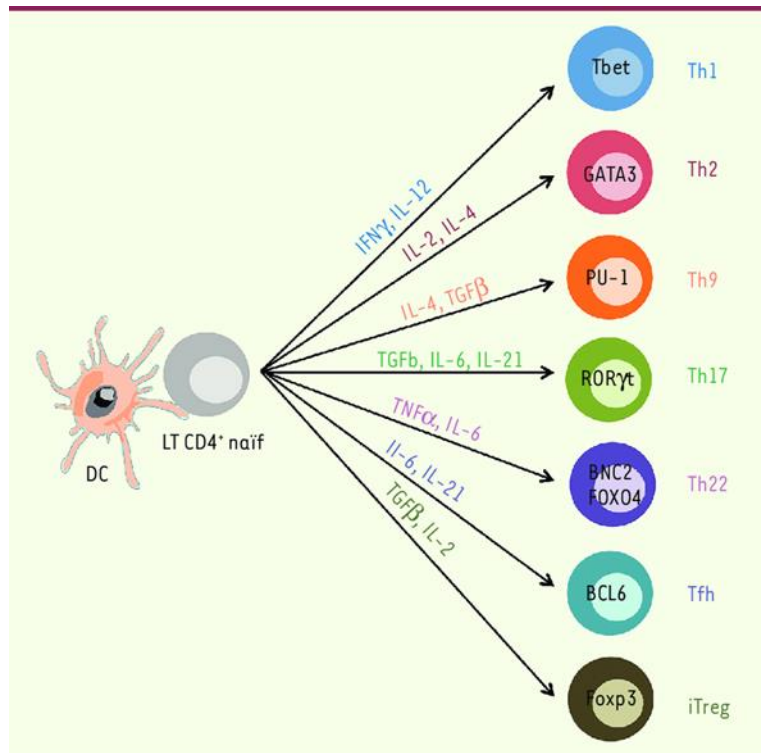


Figure 10 : Différenciation du LT CD4 naïf sous l'impulsion de protéines sécrétées par l'organisme

4.3.2.1.2 Les LTh1

Les LTh1 sont considérés comme des acteurs majeurs dans le processus inflammatoire. Leur différenciation est initiée par la rencontre des CPA avec les LT CD4⁺ et médiée par le facteur de transcription T-bet. Ils sont capables de sécréter l'IFN- γ impliquée dans plusieurs maladies auto-immunes tel que la SEP. Cette cytokine pro-inflammatoire joue plusieurs rôles comme l'augmentation de l'expression des récepteurs de type toll sur les cellules immunitaires innées, la stimulation de la substitution de classe des Ig et l'amélioration de la phagocytose par l'activation des macrophages et des microglies dans le SNC. Les LTh1 agissent indirectement sur la démyélinisation.

Les interférons bêta et les modulateurs du système immunitaire sont censés réduire l'activation de ces cellules pour réduire l'inflammation et la démyélinisation. (46)

4.3.2.1.3 Les LTh17

Comme les LTh1, leur différenciation fait suite à une stimulation infectieuse ou à des facteurs génétiques. Ils vont eux aussi migrer vers le SNC où ils sécrètent des cytokines dont l'IL-17 qui va nous intéresser plus particulièrement. En effet, l'IL-17 favorise la synthèse de médiateurs inflammatoires qui exacerbe l'inflammation et la démyélinisation.

Le dysfonctionnement de la conduction nerveuse qui en résulte s'inscrit parmi les mécanismes expliquant les symptômes neurologiques observés chez les patients.

Leur influence s'étend également à d'autres compartiments du système immunitaire. Elles participent à l'activation des neutrophiles et induisent l'expression de métalloprotéinases matricielles, des enzymes qui, en déstructurant la matrice extracellulaire, rendent les tissus nerveux encore plus vulnérables à l'infiltration immunitaire.

Certains traitements, comme le sécukinumab, sont dirigés contre l'IL-17 ou son récepteur pour limiter son action pro-inflammatoire.

Des modèles animaux basés sur l'EAE ont permis de démontrer qu'une inhibition des Th17 pouvait entraîner une réduction de l'inflammation au sein du SNC. L'utilisation d'antagonistes de l'IL-17A a montré des effets bénéfiques ce qui positionne cette voie comme une cible thérapeutique prometteuse. (47)

5. La description de la SEP

5.1 La description phénotypique de la SEP

La SEP est divisée en SEP récurrente-rémittente (SEP-RR) ou en SEP progressive. Parmi les SEP progressives il existe la SEP secondaire progressive (SEP-SP) et la SEP primaire progressive (SEP-PP).

5.1.1 La SEP-RR

La SEP-RR est la forme la plus fréquente de la maladie, représentant environ 85 % des cas au moment du diagnostic. La récupération entre les poussées peut être complète ou laisser des séquelles durables. Cependant, il n'existe pas de progression du handicap en dehors des poussées.

La SEP-RR peut se manifester par des épisodes de fatigue, des engourdissements, des troubles visuels, de la spasticité, des dysfonctionnements intestinaux ou vésicaux.

Le premier épisode de poussée apparaît généralement aux alentours de 20 et 30 ans et plus souvent chez les femmes. (48)

5.1.2 La SEP-PP

Beaucoup plus rare, la SEP-PP est une forme particulièrement invalidante de la maladie, représentant environ 15 % des diagnostics de SEP. Elle se caractérise par une aggravation progressive et continue des symptômes, sans poussées nettes ni périodes de rémission. En effet, il a été prouvé récemment que certaines personnes peuvent tout de même présenter des poussées.

La SEP-PP tend vers une progression plus rapide du handicap avec des lésions neuronales plus souvent irréversibles que dans la SEP-RR. Les personnes atteintes de SEP-PP auront recours plus fréquemment aux aides à la mobilité tels que les fauteuils roulants, déambulateurs ou cannes de marche.

Les symptômes courants de la SEP-PP sont une faiblesse musculaire progressive, des troubles de la mobilité ou de la spasticité.

Par ailleurs, les personnes atteintes de SEP-PP présentent souvent des troubles cognitifs et des difficultés d'élocution plus marqués que celles vivant avec la SEP-RR.

La SEP-PP fait surface plus tardivement que la SEP-RR, avec un diagnostic posé en moyenne 10 ans plus tard vers l'âge de 40-50 ans. Les hommes et les femmes sont touchés de manière égale.

De plus, elle est associée à un nombre réduit de lésions actives visibles à l'IRM, mais à une atteinte plus marquée de la moelle épinière, ce qui peut aggraver les troubles de la marche. (48)

5.1.3 La classification de Lublin

La classification de Lublin, mise à jour en 2013, a introduit la notion d'activité inflammatoire pour mieux caractériser l'évolution de la maladie sur une période donnée (généralement l'année écoulée).

On distingue 2 types de SEP en fonction de l'activité inflammatoire :

-SEP active : Présence de poussées cliniques ou activité IRM (nouvelles lésions ou rehaussement au gadolinium).

-SEP non active : Absence de poussées et de nouvelles lésions IRM récentes. (49)

5.2 Les phénotypes particuliers

5.2.1 Le syndrome Cliniquement Isolé (SCI)

Le SCI désigne un premier épisode neurologique évocateur d'une démyélinisation du SNC, survenu de manière aiguë ou subaiguë, sans qu'aucune autre pathologie ne permette d'en expliquer les manifestations. Sa présentation clinique varie selon la topographie des lésions : il peut s'agir d'une myélite partielle, d'une névrite optique rétrobulbaire ou encore d'atteintes du tronc cérébral et de la fosse postérieure.

Le SCI peut être qualifié de monofocal lorsque l'atteinte concerne une seule région du SNC ou de multifocal si plusieurs localisations sont impliquées dès l'épisode initial.

Bien qu'il ne permette pas à lui seul de poser le diagnostic de SEP, le SCI est souvent considéré comme une phase inaugurale de la maladie, en particulier lorsque l'imagerie révèle des lésions évocatrices sur l'IRM cérébrale ou médullaire.

Le risque de progression vers une SEP cliniquement définie dépend en grande partie de certains éléments pronostiques. En effet, la présence de lésions supplémentaires à l'IRM ou

la détection de BOC dans le LCR sont des éléments qui tendent vers un diagnostic de SEP. Dans ce contexte, il est conseillé de réaliser une ponction lombaire en cas de doute. Chez les patients ayant subi un SCI susceptible de progresser vers une SEP, un traitement immunomodulateur instauré de manière précoce peut être envisagé. Le but est de limiter l'activité inflammatoire pour ralentir la progression éventuelle de la maladie ou pour éviter une seconde poussée inflammatoire qui confirmerait potentiellement le diagnostic de SEP. (50)

5.2.2 Le syndrome Radiologiquement Isolé (SRI)

Le SRI désigne la découverte fortuite par une IRM de lésions démyélinisantes évocatrices d'une SEP chez un individu asymptomatique et sans antécédent neurologique évocateur de la maladie. Ces lésions doivent être localisés dans les régions habituelles de la SEP comme le cerveau, la moelle épinière ou les nerfs optiques. Elles doivent également répondre aux critères de dissémination spatiale définies par les critères de McDonald. La SRI ne correspond pas à une SEP cliniquement définie mais représente un facteur de risque avéré. En effet, certains patients évolueront vers un SCI et potentiellement vers un second épisode neurologique qui traduirait d'une SEP.

Le risque de conversion varie selon plusieurs facteurs, notamment la charge lésionnelle initiale en IRM, la présence de lésions prenant le gadolinium (signe d'activité inflammatoire récente), l'apparition de nouvelles lésions lors du suivi et la mise en évidence de BOC dans le liquide cébrospinal. En l'absence de symptômes, aucune indication formelle de traitement de fond n'est retenue, mais une surveillance régulière par IRM est recommandée afin de détecter toute évolution de la pathologie et d'optimiser une éventuelle prise en charge précoce. (51)

6. Les symptômes de la SEP

Les poussées inflammatoires ainsi que l'inflammation constante de bas grade provoquent une démyélinisation et des dommages axonaux, réversibles ou non, pouvant entraîner des symptômes plus ou moins invalidant. Ces symptômes peuvent être de natures différentes. Parmi les manifestations figurent les troubles moteurs, les troubles sensoriels, les troubles émotionnels, les troubles du système autonome, les troubles digestifs, les troubles visuels, les troubles de sexualité, la fatigue ou encore les douleurs chroniques.

6.1. Les symptômes moteurs et fonctionnels

6.1.1. Les troubles de la motricité

Les troubles moteurs sont principalement liés à une combinaison de faiblesse musculaire, d'anomalies de la démarche, de spasticité, de troubles de l'équilibre et de fatigue. Après 15 ans d'évolution, près de 50 % des patients nécessitent une aide à la mobilité et beaucoup limitent leurs activités par crainte d'exacerber leurs symptômes. La réduction de l'activité physique entretient cette aggravation du handicap. Si ces symptômes induits par la maladie sont souvent irréversibles, ceux dus par l'arrêt de toute activité physique peuvent s'atténuer en pratiquant une activité physique régulière. Cette dernière est aujourd'hui reconnue comme une rééducation efficace permettant d'améliorer les symptômes. Des recommandations générales existent pour la prescription d'activités physiques adaptées aux patients atteints de SEP mais celles-ci doivent être individualisées en fonction de leurs besoins, capacités et préférences. (53)

6.1.2. L'ataxie cérébelleuse

L'ataxie cérébelleuse est dû à des lésions inflammatoires ou dégénératives affectant le cervelet ou ses connexions (pédoncules cérébelleux, tronc cérébral). Il s'agit d'un trouble de la coordination des mouvements volontaires. Les manifestations cliniques varient selon les régions atteintes : dysarthrie, instabilité posturale, marche ébrieuse, dysmétrie, tremblement, nystagmus. C'est un symptôme qui peut être très invalidant suivant sa nature, sa fréquence et son intensité. Il n'existe pas de traitement spécifique mais la rééducation avec des kinésithérapeutes et ergothérapeutes, l'orthophonie pour la parole, des médicaments pour les

tremblements (Clonazépam, Buspirone) ou des aides à la marche permettent de réduire un peu cet handicap.(54)

6.2 Les troubles sensoriels

6.2.1 Les troubles de la sensibilité

Les troubles de la sensibilité peuvent concerner la sensibilité sensorielle, la sensibilité profonde et la sensibilité discriminative. Ils sont dus à des lésions qui touchent les voies sensitives ascendantes comme les cordons postérieurs de la moelle épinière, les voies spinothalamiques, le tronc cérébral et le thalamus. Les symptômes sont variés et se manifestent sous forme de paresthésies, de dysesthésies, d'hypoesthésie, de troubles de la proprioception ou de signe de Lhermitte (Sensation de décharge électrique descendant dans le dos et les membres lors de la flexion du cou). Les douleurs neuropathiques peuvent être soulagées par Gabapentine, Prégabaline, Amitriptyline, duloxétine. Pour améliorer la proprioception, il existe la rééducation sensorielle. Les troubles sensitifs, bien qu'ils puissent être subjectifs, peuvent être très gênants au quotidien car ils interfèrent la mobilité, le sommeil ou le contact physique. (55)

6.2.2. Les troubles visuels

Le nerf optique est un prolongement du SNC, par conséquent il est lui aussi myélinisé et lui aussi la cible des lymphocytes auto-immuns. Les manifestations cliniques fréquentes sont la Névrite Optique RétroBulbaire (NORB), la diplopie ou le nystagmus.

La NORB est le trouble visuel le plus fréquent dans la SEP et souvent un symptôme qui conduit au diagnostic de la SEP. Elle se traduit par une baisse brutale et unilatérale de la vision, des douleurs rétro-orbitaires accentuées par les mouvements oculaires et des dyschromatopsies. L'apparition de la NORB fait suite à une poussée inflammatoire du SNC et se déclare en quelques heures ce qui permet de dater le début de la poussée. Etant un symptôme très invalidant, le patient se souvient facilement de son apparition. (56)

La diplopie ou la vision double est due à une atteinte des nerfs crâniens ou des connexions intrapontiques et est souvent transitoire.

Le nystagmus est un mouvement oculaire involontaire. (57)

6.3 Les troubles cognitifs et émotionnels

Les troubles cognitifs sont fréquents chez les patients atteints de SEP et peuvent avoir un impact néfaste sur leur qualité de vie. Environ 40 à 60 % des patients sont touchés par ceux-ci. (58)

Ces troubles sont liés à une atteinte des substances blanches et grises. Contrairement aux maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer, les troubles cognitifs de la SEP ne suivent généralement pas une progression linéaire. Il existe une corrélation entre le volume de lésions cérébrales et la sévérité des troubles cognitifs. (59)

Ces troubles se manifestent principalement par une diminution de la vitesse de traitement de l'information, une baisse de l'attention, de la mémoire à court terme (en particulier la mémoire de travail) et des compétences visuo-spatiales. On observe aussi des difficultés dans la conceptualisation, l'abstraction et la fluidité verbale. (60)

Troubles	Fréquence approximative
La mémoire, nouvel apprentissage	30 à 60%
Le traitement de l'information	40 à 50%
L'attention complexe	25 à 35%
Les fonctions exécutives	20 à 30%
La perception visuelle, la fluidité verbale	10 à 20%
Déclin cognitif sévère et généralisé	<10%
La fatigue cognitive, les symptômes neuropsychiatriques	Cas isolés
Les déficits corticaux (amnésie, aphasie, agnosie)	Pas très connus

Figure 11 : Les troubles cognitifs et les fréquences approximatives des déficiences dans la SEP (60)

Ces problèmes cognitifs peuvent être temporaires ou permanents. Ils ne dépendent pas seulement des lésions cérébrales mais aussi de la fatigue, du stress, des rechutes de la maladie, des restrictions physiques, des médicaments ou encore des changements de mode de vie. En effet, un patient déprimé présenterait des troubles de la mémoire ou des problèmes de concentration. (60)

6.4 Les troubles dépressifs et anxieux

A l'heure actuelle, il n'est pas possible d'établir si la SEP est la cause primaire du déclenchement de ces troubles ou s'ils sont dus aux facteurs environnant la pathologie.

La SEP a longtemps été rabaissée à une maladie chronique n'atteignant que l'aspect physique négligeant ainsi les troubles dépressifs et anxieux. Ces derniers seraient estimés à une prévalence entre 25 et 50%. (61)

L'article intitulé "Anxiety and Depression as Comorbidities of Multiple Sclerosis", publié dans *Psychiatria Danubina* en 2021, examine la prévalence, les mécanismes et les facteurs de risque associés à l'anxiété et à la dépression chez les personnes atteintes de SEP.

La prévalence de l'anxiété chez les patients atteints de SEP est estimée à 22% contre 13% dans la population générale. Pour la dépression, le taux varie énormément, pouvant aller de 5% à 58%.

Dans cet article, il est question des facteurs de risques amenant à ces troubles tels que des facteurs extérieurs à la SEP (l'âge, le sexe, le statut professionnel) et d'autres intrinsèques à la pathologie (le type de SEP, le niveau de handicap, le type de traitement).

Des symptômes tels que la fatigue, les troubles du sommeil, les douleurs chroniques, les troubles de la sexualité et des troubles vésicales peuvent aggraver l'anxiété et la dépression.(62)

6.5 Les troubles autonomes et sphinctériens

6.5.1 Les troubles urinaires

Les troubles urinaires sont fréquents chez les patients atteints de SEP. Ils ont dû à la démyélinisation des voies nerveuses impliquées dans le contrôle du système urinaire. Ils peuvent se manifester sous trois formes, souvent associés : hyperactivité vésicale, rétention urinaire ou incontinence urinaire. (63)

L'hyperactivité vésicale est le plus courant chez les patients atteints de SEP. Elle se traduit par une envie impérieuse d'uriner accompagnée parfois de fuites. En effet, le muscle détrusor se contracte de manière incontrôlée et déclenche l'envie d'uriner alors que la vessie n'est que partiellement remplie. Ce phénomène peut se produire aussi bien le jour que la nuit. Les troubles du sommeil sont également fréquents, ce qui aggrave davantage la situation. (64)

En revanche, certains patients atteints de SEP peuvent souffrir de rétention urinaire, un trouble qui se manifeste par une incapacité à vider complètement la vessie. Un dysfonctionnement de

la coordination entre le muscle détrusor et le sphincter urinaire provoque une contraction qui ferme le sphincter alors qu'il devrait se relâcher pour évacuer l'urine de la vessie.

Cette rétention augmente le risque d'infections urinaires en raison de la stagnation de l'urine. Dans les formes les plus graves, l'urine est renvoyée dans les reins pouvant provoquer des complications rénales. (65)

L'incontinence urinaire est un trouble souvent difficile à vivre, qui peut être causé par l'hyperactivité vésicale, la rétention urinaire, ou parfois un mélange des deux. Elle peut se manifester de plusieurs façons : une urgence incontrôlable d'uriner, une vidange incomplète de la vessie ou encore une combinaison des deux. (66)

Tous ces troubles urinaires sont gênants dans la vie quotidienne des malades pouvant provoquer un inconfort mais aussi une baisse de l'estime de soi.

6.5.2 Les troubles digestifs

6.5.2.1. La constipation

La constipation est référencée chez 40 à 50% des patients atteints de SEP. Elle se définit par une fréquence des selles réduite, des selles dures, sèches ou difficiles à évacuer et une sensation d'évacuation incomplète.

L'altération de la transmission nerveuse impliquée dans le contrôle des muscles intestinaux peut provoquer un ralentissement du transit et une accumulation des selles dans le côlon. Un défaut d'activité physique, lié à un éventuel handicap de la SEP ou autres, peut aussi favoriser un ralentissement du péristaltisme intestinal. Un manque d'hydratation et une mauvaise alimentation sont aussi des facteurs de risques de la constipation. Par exemple, un patient qui a des troubles vésicaux va peut-être moins boire par peur d'exacerber ses troubles et par conséquent entraîner une constipation. Certains médicaments de la prise en charge symptomatique de la SEP peuvent favoriser la constipation, notamment le baclofène, les benzodiazépines, les antalgiques dérivés d'opioïdes. (67)

6.5.2.2. L'incontinence fécale

L'incontinence fécale touche environ 10 à 20% des patients. Ce trouble se traduit par une perte involontaire des selles. Les lésions démyélinisantes perturbent la communication entre le cerveau et le sphincter anal. De plus, une faiblesse musculaire associée à une spasticité du périnée et du sphincter anal rend encore plus difficile la rétention des selles. (67)

6.5.3 Les troubles de la sexualité

La SEP peut exercer un impact considérable sur la sexualité des individus concernés. Les troubles associés à cette pathologie peuvent être d'origine neurologique, psychologique ou résulter des effets secondaires des traitements. Ces altérations affectent tant les hommes que les femmes, et peuvent compromettre la qualité de vie ainsi que l'épanouissement personnel.

6.5.3.1 La baisse de la libido

Une baisse de la libido est courante chez les patients atteints de SEP. Les lésions neuronales et la fatigue chronique peuvent interférer avec les signaux déclencheurs du désir sexuel.

Elle diminue l'énergie et peut rendre les relations sexuelles moins attrayantes ou moins envisageables.

Enfin la dépression ou l'anxiété ainsi que ses traitements mais aussi les analgésiques peuvent entraîner une altération de la fonction érectile chez l'homme et affecter la libido. (68)

6.5.3.2 La dysfonction érectile chez l'homme

La dysfonction érectile dans la SEP est due principalement aux lésions nerveuses entre le cerveau et les organes sexuels. Il est possible aussi que le SEP provoque des troubles circulatoires, ce qui pourrait perturber une érection normale.

Les aspects psychologiques, tels que le stress, la peur de l'échec ou encore une baisse de l'estime de soi peuvent aussi jouer un rôle important et amplifier ces troubles. (68)

6.5.3.3 La sécheresse vaginale et les douleurs lors des rapports chez la femme

Les femmes peuvent rencontrer des difficultés qui affectent leur confort et leur vie sexuelle. La sécheresse vaginale est fréquente et souvent causée par des problèmes nerveux qui gênent la communication entre le cerveau et les glandes responsables de la production des fluides vaginaux. (69)

Il peut également y avoir des douleurs pendant les rapports sexuels dus à la sécheresse vaginale, aux spasmes musculaires ou à une hypersensibilité vaginale. D'autres ressentent

une diminution des sensations ou ont des difficultés à atteindre l'orgasme, ce qui peut affecter leur plaisir sexuel.(70)

6.5.4. La fatigue

La fatigue et les douleurs chroniques sont des symptômes prédominants de la SEP. Ils peuvent être fortement invalidants, altérant considérablement la qualité de vie et l'autonomie des patients. Ces symptômes peuvent découler de causes neurologiques, musculaires ou psychologiques, nécessitant ainsi une prise en charge personnalisée et appropriée.

Contrairement à la fatigue classique, celle associée à la SEP ne disparaît pas avec le repos et peut survenir même après une période de sommeil prolongée. Elle peut être présente dès le matin et s'aggraver au fil de la journée. Elle est souvent imprévisible, ce qui complique la gestion des activités quotidiennes. (71)

6.5.5 Les douleurs chroniques

Les douleurs dans la SEP sont fréquentes et peuvent être de plusieurs types. Elles résultent des lésions nerveuses, des troubles moteurs ou encore de la posture adoptée par le patient pour compenser ses difficultés motrices.

6.5.5.1 Les douleurs neuropathiques

Les douleurs neuropathiques résultent d'une lésion directe des voies somatosensorielles centrales. Elles sont classées dans les douleurs centrales étant donné leur origine située dans le SNC. C'est un dysfonctionnement des signaux douloureux qui provoquent cette sensation et non une altération des tissus. Elles peuvent se manifester sous différentes formes : sensation de brûlures, fourmillement, névralgie du trijumeau (douleur brève, violente, en décharge électrique, unilatérale), signe de Lhermitte (sensation de décharge électrique descendante le long de la colonne, déclenchée par la flexion du cou) ou paresthésies douloureuses.

Elles sont souvent chroniques et réfractaires aux traitements ce qui atteint considérablement la qualité de vie des patients. (72)

6.5.5.2 Les douleurs musculaires et articulaires

Les douleurs musculaires et articulaires sont souvent causées par la spasticité, les troubles de la posture, les déformations articulaires ou la sédentarité induite par un handicap moteur. La spasticité provoque une tension musculaire surtout au réveil ou après l'effort provoquant une douleur. La sédentarité peut entraîner des contractures musculaires, une raideur articulaire, une perte d'amplitude articulaire ou encore l'ankylose.

Ces douleurs sont largement soulagées par une prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse.

Ces douleurs sont souvent sous-estimées par les soignants car considérées comme non spécifiques à la SEP. Pourtant, elles ont un impact important sur la mobilité, la fatigue, la qualité du sommeil et l'adhésion aux traitements. (73)

7. Le diagnostic de la SEP

Le diagnostic de la SEP se fait la plupart du temps à la suite de symptômes nouveaux qui conduisent le patient à consulter un médecin. Le diagnostic repose sur l'identification d'une nature neurologique des symptômes mais aussi une évolution dans le temps et la réalisation de tests complémentaires. Il n'existe pas de test unique permettant de poser le diagnostic de manière certaine.

7.1 Les critères de diagnostic et le diagnostic différentiel

Le diagnostic de la SEP repose essentiellement sur deux principes :

- La Dissémination Dans l'Espace (DDE) : plusieurs régions du SNC sont atteintes
- La Dissémination Dans le Temps (DDT) : les lésions se produisent à des moments différents

Les critères de McDonalds s'intéressent aux données cliniques (nombre de poussées, signes neurologiques), l'IRM et les analyses biologiques du LCR. (74)



Figure 12 : Les critères McDonald de 2017 (75)

Expanded Disability Status Scale (EDSS)

L'EDSS est un outil utilisé pour évaluer la progression du handicap et il est largement utilisé pour les patients atteints de la SEP. C'est une échelle, élaborée par le neurologue John Kurtzke, allant de 0 à 10 qui se base sur huit systèmes fonctionnels du SNC : pyramidal, cérébelleux, cérébral, tronc cérébral, sensoriel, intestin/vessie, visuel, et autres. Il existe un formulaire qui permet de calculer ce score. (Annexe 1)

L'EDSS se découpe en plusieurs tranches :

- Score de 0 : examen neurologique normal
- Score de 1 à 3,5 : symptômes légers à modérés
- Score de 4 à 5,5 : symptômes sévères mais sans aide à la marche
- Score de 6 à 7,5 : symptômes nécessitant l'utilisation d'aides à la marche (canne, fauteuil roulant)
- Score de 8 à 9,5 : patient confiné au lit voire grabataire
- Score de 10 : Décès du patient. (52)

7.2 Les examens complémentaires pour confirmer le diagnostic

7.2.1 L'IRM cérébrale et médullaire

L'IRM cérébrale et médullaire sont les examens de référence dans le diagnostic de la SEP car elles permettent de visualiser les lésions inflammatoires dans le SNC. Elles peuvent apporter des preuves de dissémination spatiale et temporelle.

7.2.1.1 L'IRM cérébrale

L'IRM cérébrale permet de voir les plaques de démyélinisation au niveau de la substance blanche. Les différentes séquences utilisées ont la capacité de localiser des lésions démyélinisantes dans des zones caractéristiques de la maladie.

La séquence T2 pondérée est très sensible aux modifications en eau dans les tissus. Les lésions apparaissent en zone claire qui traduisent une augmentation de la teneur en eau ; typique des plaques inflammatoires. Cette séquence est très précise pour détecter des lésions mais peu spécifique de la SEP, c'est pourquoi il est indispensable d'utiliser d'autres séquences pour compléter le diagnostic.

La séquence FLAIR supprime le signal du Liquide CérébroSpinal (LCS) ce qui permet de mieux visualiser les lésions en hypersignal (taches blanches) situées à proximité des zones caractéristiques de la SEP. De plus, elle offre un contraste plus net entre les lésions et les structures environnantes ce qui améliore la sensibilité du diagnostic. Ces deux séquences combinées permettent de détecter une dissémination spatiale des lésions inflammatoires.

Tandis que les séquences T1 pondérées, avec ou sans injection de gadolinium, peuvent apporter des informations sur la dissémination temporelle et la sévérité des lésions.

La séquence T1 sans gadolinium permet d'évaluer la structure tissulaire et de détecter des zones d'hyposignal persistantes. Ces derniers traduisent des lésions anciennes associés à une dégénérescence axonale irréversible.

La séquence T1 avec gadolinium permet de visualiser des lésions actives essentielles pour démontrer la dissémination temporelle. (76)

7.2.1.2 La Ponction Lombar (PL)

La PL est un examen qui consiste à prélever du LCS au niveau de l'espace sous-arachnoïdien lombaire afin d'en analyser la composition. Dans la plupart des cas, les IRM suffisent à poser le diagnostic et donc la PL n'est pas un examen obligatoire. Cependant elle est très utile dans les formes atypiques, les diagnostics différentiels ou si jamais les IRM ne permettent pas de conclure.

L'analyse du LCS a pour but de rechercher des signes d'inflammation intrathécale tel que la présence de BOC ainsi qu'une augmentation des protéines ou des leucocytes. La présence de BOC est très fréquente chez les patients atteints de SEP, tandis qu'une élévation importante de la protéinorachie ou de la cellularité sont considérées comme atypique.

Les BOC sont mis en évidence par une électrophorèse du LCS par rapport au sérum. Depuis 2017, les BOC ont intégrés les critères de McDonalds ; en effet leur présence suffit à démontrer une dissémination temporelle. (77)

7.2.1.3 Le bilan sanguin

Le bilan sanguin n'est pas utilisé pour diagnostiquer directement la SEP car, à l'heure actuelle, aucun marqueur biologique n'est spécifique à la SEP. En analysant différents marqueurs, il est possible d'exclure d'autres pathologies ressemblant à la SEP. (78)

7.3 Les défis et les limites du diagnostic

Le manque de connaissances scientifiques actuelles ainsi que la technologie à disposition peu spécifique représentent une limite dans l'efficacité de diagnostic de la SEP par les neurologues.

Premièrement, la variabilité interindividuelle et la multitude des symptômes rendent l'approche plus difficile. Certaines personnes présentent des symptômes isolés qui peuvent facilement être confondus avec d'autres maladies. Cette diversité des symptômes complique souvent la détection précoce de la SEP, ce qui peut conduire à un retard dans le diagnostic.

De plus, l'interprétation des IRM n'est pas toujours évidente. En effet, les lésions ne sont pas spécifiques et être attribués à d'autres pathologies comme des migraines, des accidents vasculaires cérébraux ou l'effet de vieillissement. Aux prémices de la SEP, les lésions peuvent être trop peu nombreuses et difficilement identifiables. Un suivi régulier permet de statuer sur ces lésions.

Pour finir, le risque de faux positif est à prendre en compte. Des lésions non spécifiques visibles à l'IRM peuvent mener à un mauvais diagnostic. A l'inverse, des faux négatifs peuvent se produire. Cela peut se retrouver surtout pour les formes atypiques de SEP. (80)

8. La prise en charge de la SEP

8.1 L'Education Thérapeutique du Patient (ETP)

L'ETP occupe une place clé dans la prise en charge de la SEP. Elle a pour but d'aider les patients à mieux comprendre la maladie afin de faciliter leur adaptation à cette pathologie chronique et évolutive. Étant une maladie auto-immune complexe qui affecte le SNC, il est crucial que les patients aient accès à des informations claires et pertinentes pour appréhender les symptômes, l'évolution de la maladie et les traitements disponibles. La compréhension de la pathologie est nécessaire pour favoriser l'adhésion du patient au traitement.

L'ETP se présente sous forme d'entretiens individuels mais aussi d'ateliers collectifs. Une équipe pluridisciplinaire encadre ceux-ci : neurologue, infirmier, kinésithérapeute, pharmacien, psychologue, nutritionniste, etc. Tous ont pour objectif d'aider le patient à se sentir mieux avec sa pathologie et de le rendre autonome.

L'ETP est là pour améliorer la qualité de vie des patients mais aussi de son entourage afin d'avoir la meilleure prise en charge possible. (81)

8.2 La prise en charge médicamenteuse

8.2.1 La poussée inflammatoire

La poussée inflammatoire traduit une évolution de la SEP mais aussi une inflammation au niveau du SNC. Par conséquent, le traitement repose sur des fortes doses de corticoïdes sur une courte période.

Citation extraite du site internet Ameli.fr sur le traitement des poussées de la SEP : « En cas de poussée de sclérose en plaques, des corticoïdes sont prescrits, en perfusion quotidienne, sous forme de « bolus » (dose unique administrée en 3 heures), 3 jours de suite. Ils permettent de diminuer la durée de la poussée et d'accélérer la récupération. Ils ne préviennent pas la survenue d'une nouvelle poussée. ». (82)

8.2.2 Les traitements de fonds

Une fois la SEP diagnostiquée, un traitement de fond est mis en place dans le but d'éviter de nouvelles poussées inflammatoires et donc l'évolution de la maladie.

8.2.2.1 Les recommandations de la prise en charge

Sur le VIDAL, un arbre décisionnel est proposé quant à la prise en charge thérapeutique de la SEP. (Annexe 2) (83)

Dans le cas général d'un patient diagnostiqué de SEP, les médicaments en première intention sont les immunomodulateurs et les Immunosuppresseurs (IS). En seconde intention, les IS seront préférés. Finalement en dernière intention, dans le cas d'une impasse thérapeutique, les médecins prescriront la Mitoxantrone ou la Cladribine.

Le choix du traitement dépend de l'activité de la maladie et du handicap du patient. Plus la pathologie sera active et/ou le patient est handicapé, plus le médecin se tournera vers des traitements, dits de « hautes efficacités » comme les anticorps monoclonaux. (84)

8.2.2.2 Les immunomodulateurs

Les immunomodulateurs sont des médicaments qui ont pour but de réguler la réponse immunitaire du patient. La SEP étant une maladie auto-immune, les immunomodulateurs vont éviter la survenue de poussées inflammatoires. Ils se distinguent des immunosuppresseurs car ils n'engendrent pas une totale déplétion des défenses immunitaires. De ce fait, ces médicaments seront prescrits en première intention car ils induisent un risque infectieux moins important. Dans la SEP, on retrouve les médicaments suivants : l'AG, les Interférons et les Peginterférons. (85)

8.2.2.2.1 L'Acétate de Glatiramère (AG)

L'AG est un petit polypeptide synthétique composé de 4 acides aminés : *acide* L-glutamique, LL-lysine, LL-alanine et L-tyrosine. Il existe une similarité de structure avec la protéine de structure de la myéline. Cette molécule a été fabriquée dans le but de reproduire des conditions de SEP chez les animaux en provoquant une EAE. Cependant, elle a inhibé le développement de cette EAE. Des études ont suivi pour voir son intérêt dans le traitement de la SEP. Elles se sont avérées positives puisqu'elles montrent une efficacité similaire aux autres traitements de première intention de la SEP (les interférons).

Son mécanisme d'action est encore flou actuellement mais l'hypothèse la plus récente serait que l'AG jouerait un rôle sur l'immunité innée et adaptative, en se liant aux molécules de classe II du CMH à la surface de la CPA puis ce complexe serait reconnu par les LT. L'AG va bloquer de manière compétitive la présentation de la protéine de structure de la myéline ce qui va éviter l'immunisation de l'organisme contre la myéline. De plus, l'AG favorise la voie Th2. En effet, ils existent 2 voies de différenciation des LT : Th1 ou Th2. La Th1 favorise la sécrétion de molécules pro-inflammatoires alors que la voie Th2 préfère la production de molécules anti-inflammatoires. (86)

L'AG est commercialisée sous le nom industriel de Copaxone® et est indiqué dans le traitement de la SEP, en traitement de première intention. Il se présente sous forme injectable. Il peut être seulement injecté par voie sous cutanée. Sa prescription initiale ainsi que son renouvellement est réservé aux spécialistes en neurologie.

Il existe 2 schémas thérapeutiques ayant l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans la prise en charge de la SEP une injection sous-cutanée une fois par jour de 20mg ou une injection sous-cutanée de 40mg 3 fois par semaine (avec un intervalle de 48h minimum) ; ce schéma est préférable car il réduit les effets secondaires dues aux injections quotidiennes

Le Copaxone® doit se conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Elles peuvent être conservées jusqu'à un mois maximum, entre 15 °C et 25 °C.

Les EI, les plus fréquents, sont une réaction au point d'injection, une vasodilatation, des palpitations ou une tachycardie, des maux de tête, des nausées...

La seule Contre-Indication (CI) au Copaxone® est l'hypersensibilité. Le manque de données cliniques fait que ce médicament est déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement. (87)

8.2.2.2.2 Les interférons

Les interférons sont des cytokines de synthèse avec des propriétés antivirales, antiprolifératives et immunomodulatrices.(88) Il existe 3 types d'interférons mais seuls les interférons beta sont utilisés dans le traitement de la SEP. Les spécialités actuellement utilisées sont au nombre de 5 : Avonex®, Betaferon®, Extavia®, Rebif® et Plegridy®. Ils régulent la sécrétion des cytokines pro et anti inflammatoires, ils favorisent la suppression de l'activation des lymphocytes T, ils réduisent la présentation de l'antigène et ils favorisent l'action des LT killers. (89) (90)

Les interférons sont fabriqués synthétiquement dans des systèmes d'expression bactérienne ou dans des cellules de mammifères. Leurs natures sont différentes par les séquences d'acides aminés ou encore les modifications post-traductionnelles cependant la réponse transcriptionnelle reste la même. (90)

Tous ces médicaments se présentent sous forme injectable. (82) L'Avonex® est le seul injectable en Intra-Musculaire (IM) tandis que les autres sont administrés en Sous-Cutanée (SC). Ce sont à la fois des médicaments d'exception et des médicaments à prescription restreinte : les ordonnances doivent être rédigées par un médecin spécialiste en neurologie.

Spécialité	AVONEX®	BETAFERON®	EXTAVIA®	REBIF®	PLEGRIDY®
Nature	Interféron bêta	Interféron bêta	Interféron B-1b	Interferon B-1a	Peginterferon B-1a
Origine	<i>Obtenu à partir de cellules de mammifères</i>	à partir d'une souche d'Escherichia coli porteur d'un plasmide contenant un gène humain modifié	produit par génie génétique à partir d'une souche d'Escherichia coli	à partir de cellules de mammifères	Biosynthétisé sous forme pegylé
Dosage	30 µg (6MUI)	250 µg (8MUI)	250 µg (8MUI)	8, 22 et 44 µg (2.4, 6 et 12 MUI)	125 µg
Voie d'administration	Intramusculaire (IM)	Sous Cutanée (SC)	SC	SC	SC
Instauration	Augmentation progressive de dose au début du traitement	Augmentation progressive de dose au début du traitement	Augmentation progressive de dose au début du traitement	Augmentation progressive de dose au début du traitement	Augmentation progressive de dose au début du traitement
Posologie	Une fois par semaine	Tous les 2 jours	Tous les 2 jours	3 fois par semaine	Tous les 14 jours
Conservation	Au réfrigérateur entre 2 et 8 °C	Température ambiante : ≤ 25°C	Température ambiante : ≤ 25°C	Au réfrigérateur entre 2 et 8 °C	Au réfrigérateur entre 2 et 8 °C
EI	Syndrome pseudo-grippal, douleur à l'injection, faiblesse musculaire, hypertension	Syndrome pseudo-grippal, réaction au site d'injection	Syndrome pseudo-grippal, réaction au site d'injection, rougeur, gonflement	Syndrome pseudo-grippal, réaction au site d'injection, troubles hépatiques, dépression, anxiété	Douleur point d'injection, symptômes pseudo-grippaux, arthralgie
CI	Hypersensibilité, Dépression sévère ou idées suicidaires	Hypersensibilité, dépression sévère ou idées suicidaires, décompensation d'une insuffisance hépatique	Hypersensibilité, dépression sévère ou idées suicidaires, décompensation d'une insuffisance hépatique	Hypersensibilité, dépression sévère ou idées suicidaires, décompensation d'une insuffisance hépatique, épilepsie non contrôlée	Hypersensibilité, dépression sévère ou envies suicidaires

Tableau 2 : Tableau des différents interférons commercialisés et une partie de leur Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). (91) (92) (93) (94) (95)

8.2.2.2.3 Les peginterférons

Un peginterféron est un interféron bêta modifié par pegylation (processus consistant à lier une molécule de polyéthylène glycol). Le but est d'augmenter la demi-vie du médicament pour espacer les cures d'injection et réduire les pics de concentration et donc les EI potentiels. Le Plegridy® est indiqué dans la SEP-RR. Il est injecté une fois toutes les deux semaines en sous cutanée. Tout comme les interférons bêta, les peginterférons modulent la réponse immunitaire en diminuant la production de cytokines pro-inflammatoires et en réduisant l'activation des LT.

Les EI fréquents sont un syndrome pseudo-grippal, une réaction au point d'injection, des céphalées, des nausées ou des arthralgies. Bien que plus rare, des EI tels qu'une cytolysse hépatique, une neutropénie, une dépression ou une anomalie thyroïdienne peuvent survenir. Ce qui nécessite une surveillance régulière des bilans hépatique, de la formule sanguine, et de l'état psychologique.

Une posologie avantageuse, une efficacité prouvée et une bonne tolérance en font une alternative intéressante dans la prise en charge de la SEP. (95)

8.2.2.3 Les IS

Les IS bloquent directement la production de cellules immunitaires. Ils interviennent en seconde ligne lorsque les immunomodulateurs sont insuffisants ou dans les formes de SEP très actives.

Les IS indiqués dans la SEP sont la Mitoxantrone, le natalizumab et le Fingolimod. Il est possible de retrouver le Cyclophosphamide et l'Azathioprine. (82)

8.2.2.3.1 Le Mitoxantrone

La Mitoxantrone (ELSEP®) est un IS cytotoxique indiqué dans la SEP-RR très active et dans les formes progressives avec poussées lorsque les traitements précédents se sont montrés insuffisants.

Il inhibe la prolifération des LB, LT et macrophages avec interfère avec la synthèse d' Acide DésoxyriboNucléique (ADN). Il diminue donc les réponses auto-immunes.

Sa posologie est généralement d'une injection tous les trois mois par voie intraveineuse lente sur une durée maximale de 2 à 3 ans.

Une efficacité prouvée mais pondérée par sa toxicité. En effet, le Mitoxantrone peut provoquer une cardiotoxicité, une leucémie secondaire, une myélosuppression ou un risque d'infertilité. La balance bénéfique risque étant mauvaise, c'est un traitement peu utilisé de nos jours. Les anti-CD20 sont préférés. (96)

8.2.2.3.2 Le Fingolimod

Le Fingolimod (GILENYA®) est le premier traitement oral approuvé pour la SEP-RR. C'est un modulateur des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate. Il bloque la sortie des LT et LB des ganglions lymphatiques ce qui réduit l'inflammation dans le SNC.

Il est indiqué chez les patients présentant une forme active de SEP, en particulier en cas d'échec ou de CI des traitements de première intention.

Ce médicament se prend tous les jours sans interruption.

Ces EI nécessitent un suivi régulier. En effet, le fingolimod peut être responsable de céphalées, fatigues, nausées, bradycardie, troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, risque accru d'infections virales, risque d'œdème maculaire, élévation des transaminases, cytopénies ou hypertension artérielle. Il est formellement contre-indiqué avec des pathologies cardiaques, des infections aiguës ou chroniques, une insuffisance hépatique sévère ou une grossesse.

Ainsi, bien que le Fingolimod offre une solution thérapeutique efficace pour les patients atteints de SEP rémittente très active, il nécessite une surveillance étroite en raison de ses EI. (97)

8.2.2.3.3 Les anticorps monoclonaux

Ces biothérapies ciblent spécifiquement certaines cibles immunitaires et jouent un rôle d'IS. Dans la prise en charge de la SEP, on peut retrouver le Natalizumab (Tysabri®), l'Ocrelizumab (Ocrevus®), l'Ofatumumab (Kesimpta®) et le Rituximab (Ritux®).

Le Natalizumab a d'abord été développé sous forme IV puis une forme SC a fait son apparition.

Caractéristique	Natalizumab IV	Natalizumab SC
Dosage	300 mg	150 mg
Posologie	1 perfusion toutes les 4 semaines	300mg en SC toutes les 4 semaines
Cible moléculaire	α4-intégrine (sous-unité de la molécule VLA-4 des lymphocytes)	
Mécanisme d'action	Empêche les lymphocytes de traverser la barrière hémato-encéphalique	
EI	<ul style="list-style-type: none"> - Réactions à la perfusion - Céphalées, infections urinaires, nausées 	<ul style="list-style-type: none"> - Réactions au site d'injection - Moins de réactions systémiques - Autres EI comparables à la forme IV
CI	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de LeucoEncéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP) - Infection active sévère - Immunodépression sévère - Hypersensibilité au natalizumab 	
Surveillance	IRM régulières + dosage des anticorps anti-Virus John Cunningham (JC) + NFS	
Avantages	Long historique d'utilisation, bien connu	Plus pratique, réduit le temps passé à l'hôpital
Inconvénients	Nécessite une perfusion en structure médicale	Moins de recul sur l'efficacité et la tolérance à long terme

Tableau 3 : RCP de deux formes de Natalizumab dans la prise en charge de la SEP (98)
(99)

L'Ocrelizumab sera étudié plus tard dans cette thèse.

Le Rituximab fait l'objet d'une utilisation hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans la SEP-PP et d'autres cas que nous verrons plus tard. C'est le premier anticorps monoclonal anti-CD20 utilisé dans la SEP. Sa posologie est de deux doses d'initiation espacées de 14 jours puis deux doses de rappel tous les 6 mois. Les EI fréquents sont une réaction liée à la perfusion, des infections au long cours dû à l'immunosuppression, des effets hématologiques,

des effets cardiovasculaires ou encore de la fatigue, des douleurs articulaires, un rash cutané ou des troubles gastro-intestinaux. (100)

8.2.3 Les traitements des symptômes et les complications de la SEP

Les principaux symptômes de la SEP sont : la spasticité, les troubles de la marche et de l'équilibre, les troubles urinaires, les troubles sexuels, les troubles gastro-intestinaux, les douleurs, la fatigue, les troubles du sommeil, les troubles cognitifs et les troubles de l'humeur.

8.2.3.1 La spasticité

La prise en charge de spasticité repose sur la kinésithérapie avec réalisation d'étirements passifs pour lutter contre l'hypertonie et les rétractions ostéotendineuses, mais n'atténue pas la spasticité au long cours. (101) Des traitements médicamenteux peuvent être proposés, dont il existe trois principales catégories :

- les GABA-mimétiques :

- le baclofène (Lioréal®)
- les benzodiazépines

- les agonistes α_2 -adrénergiques à action centrale

- Tizanidine (Zanaflex®)
- Clonidine (Catapressan®)

- les antispastiques d'action périphérique

- Dantrolène (Dantrium®)
- La toxine botulique (Botox®, Dysport®, Xeomin®)

8.2.3.2 Les troubles de la marche et de l'équilibre

La prise en charge des troubles de la marche et de l'équilibre passe généralement par une rééducation réalisée par des kinésithérapeutes. Le Fampridine (Fampyra®) est un médicament symptomatique utilisé dans cette situation. Il bloque les canaux potassiques dans les neurones ce qui facilite la conduction de l'influx nerveux dans les fibres nerveuses partiellement démyélinisées.

Fampyra® est indiqué pour les patients atteints de SEP, quelle que soit la forme de la maladie dès lors qu'ils présentent des troubles importants de la marche. L'efficacité du traitement est généralement évaluée après deux semaines d'utilisation, et il est recommandé d'arrêter le médicament si aucune amélioration significative n'est constatée.

Le médicament se prend sous forme de comprimés à libération prolongée de 10 mg, à raison d'un comprimé toutes les 12 heures. Il est important de respecter cet intervalle pour éviter tout risque de surdosage, ce qui pourrait entraîner des effets secondaires, notamment des convulsions.

Bien que le fampridine soit bien toléré dans l'ensemble, certains effets secondaires peuvent survenir, parmi lesquels :

- Des troubles nerveux, comme des maux de tête, des vertiges, des insomnies, de l'anxiété et, dans les cas graves, des convulsions (principal risque en cas de surdosage).
- Des effets gastro-intestinaux, comme des nausées et des douleurs abdominales.
- Des troubles cardiovasculaires, incluant des palpitations et un risque accru d'hypertension.

Le fampridine est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou une insuffisance rénale modérée à sévère, car en cas de problème rénal, l'élimination du médicament est retardée, augmentant ainsi les risques d'effets secondaires. (102)

8.2.3.3 La fatigue

Il n'y a pas de traitements pour la fatigue. Le meilleur et le seul moyen démontré de réduire la fatigue est de pratiquer une activité physique régulière.

Deuxième Partie : L'Ocrelizumab et son Schéma Thérapeutique

1. Les généralités sur l'Ocrelizumab

1.1 Le mécanisme d'action

1.1.1 La cible des anti-CD20

Les anti-CD20 ciblent sélectivement les LB exprimant le récepteur CD20. Une fois cette liaison opérée, l'Ocrelizumab provoque la destruction des LB par plusieurs mécanismes :

-La cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, c'est-à-dire le recrutement de cellules immunitaires pour détruire les LB.

-La cytotoxicité dépendante du complément par l'activation du complément qui conduit à la lyse cellulaire.

-L'apoptose directe par induction de la mort cellulaire programmée.

Ces différents processus induisent une déplétion des LB qui réduit la capacité de l'organisme à produire des cytokines pro-inflammatoires, à participer à la stimulation des réaction auto-immunes et à présenter des antigènes aux LT.

En réduisant le nombre de cellules B, l'Ocrelizumab agit en amont du processus pathologique, limitant la cascade inflammatoire responsable des lésions neurologiques. (103)

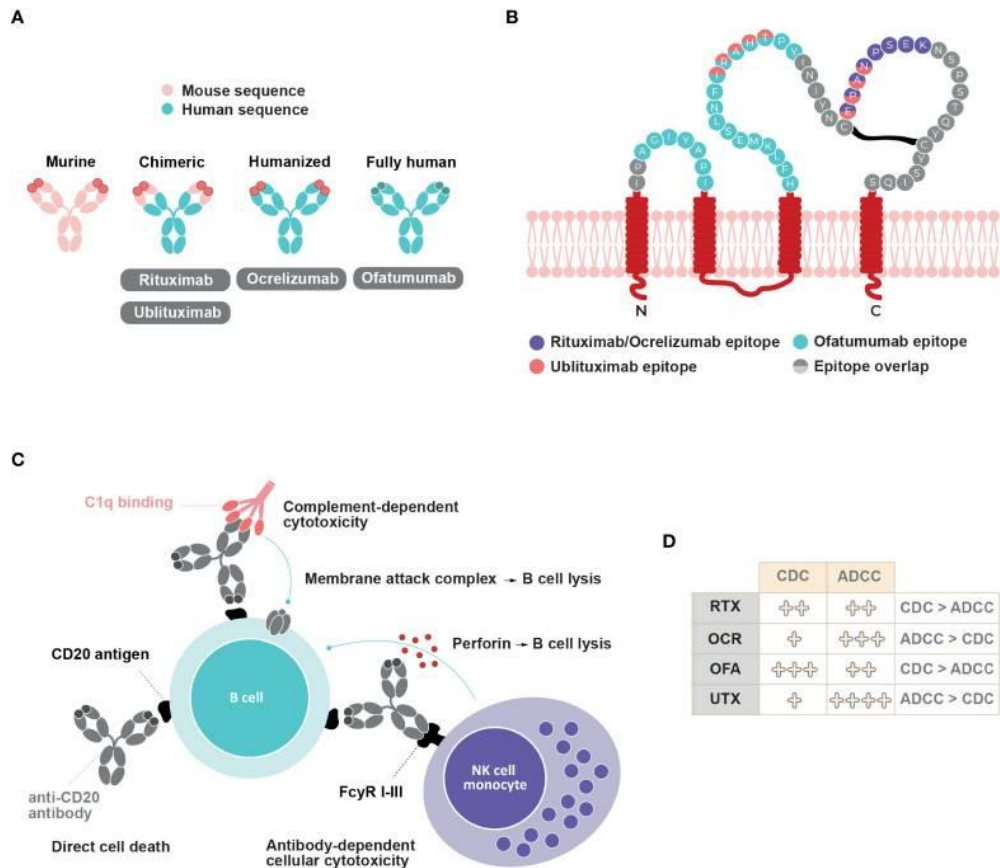


Figure 13 : Comparaison des anticorps anti-CD20 : structure, épitopes et mécanismes d'action (104)

Nous nous intéresserons seulement au Rituximab et à l'Ocrelizumab durant cette thèse.

Parmi les anti-CD20, il existe différentes molécules qui vont être similaires sur la structure mais l'origine de leurs différentes parties varie. En effet, le Rituximab possède une région constante d'origine humaine tandis que sa partie variable est d'origine murine (produit par un système immunitaire de souris). Alors que l'Ocrelizumab est un anticorps dit « humanisé » c'est-à-dire que seules les parties hypervariables sont d'origine murine et le reste est d'origine humaine. Par conséquent, l'immunogénicité (possibilité que le patient développe des anticorps dirigés contre le médicament lui-même) serait plus faible pour l'Ocrelizumab que pour le Rituximab. (104)

La figure D renseigne sur le mécanisme le plus sollicité par les différentes molécules pour provoquer la destruction des LB. L'Ocrelizumab favorise la cytotoxicité via des cellules effectrices qui provoquent l'apoptose des LB alors que le Rituximab préfère la cytotoxicité par activation du complément qui entraîne la lyse membranaire. (104)

1.1.2 L'efficacité et la tolérance de l'Ocrelizumab

L'article intitulé « Ocrelizumab for multiple sclerosis », publié dans la *Cochrane Database of Systematic Reviews* en mai 2022, est une revue systématique évaluant l'efficacité, la tolérance et les EI de l'Ocrelizumab chez les patients atteints de SEP.

C'est un recueil d'informations à partir de bases de données consultés jusqu'au 8 octobre 2021 : MEDLINE, Embase, CENTRAL et deux registres d'essais cliniques.

C'est un essai contrôlé randomisé incluant des adultes atteints de SEP et recevant une cure d'Ocrelizumab de 600mg toutes les 24 semaines (6 mois). Au total, on recense 2551 patients sélectionnés qui sont divisés en deux groupes : 1370 pour le groupe Ocrelizumab et 1181 patients pour le groupe contrôle (placebo ou Interféron bêta). Les différentes études ont eu des durées différentes allant de 24 semaines à plus de 120 semaines.

L'Ocrelizumab a montré une réduction significative du Taux Annualisé de Rechutes (TAR) sur 96 semaines et a ralenti la progression du handicap par rapport au groupe contrôle.

Les EI les plus fréquents étaient des réactions liées à la perfusion et des infections des voies respiratoires supérieures. Le taux d'événements indésirables graves était comparable entre les groupes Ocrelizumab et contrôle.(105)

« Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis », publié en 2016 dans *The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDECINE* est un essai clinique de phase III qui a été réalisé en double aveugle randomisé avec un groupe Ocrelizumab et un groupe avec un placebo. 732 patients atteints de SEP ont participé avec un ratio 2 :1 ce qui signifie que pour chaque patient recevant le placebo, deux patients se voient attribuer l'Ocrelizumab. La durée minimum de suivi était de 120 semaines. Le but était d'étudier la progression du handicap des patients traités par Ocrelizumab par rapport à ceux recevant un placebo.

Dans cette étude, l'Ocrelizumab a montré une réduction de la progression du handicap par rapport au groupe placebo.

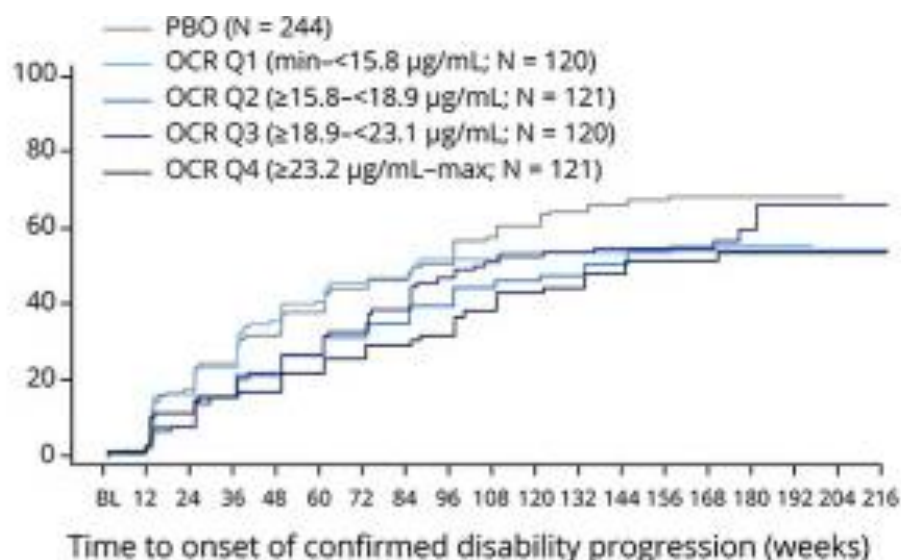


Figure 14 : Effet de la concentration sérique d'Ocrelizumab sur le délai de progression confirmée du handicap dans la sclérose en plaques

Dans une analyse pharmacocinétique issue des essais cliniques portant sur l'ocrelizumab, une corrélation a été observée entre les concentrations sériques du médicament et la survenue d'une progression confirmée du handicap (confirmed disability progression, CDP). Comme l'illustre la courbe de Kaplan-Meier, les patients ont été répartis en quartiles (Q1 à Q4) en fonction de leurs taux d'Ocrelizumab, allant de la concentration minimale à la plus élevée, et comparés à un groupe placebo. L'analyse montre une diminution progressive du risque de progression du handicap avec l'augmentation des concentrations sériques d'Ocrelizumab.

Ces résultats suggèrent l'existence d'une relation dose-réponse favorable, indiquant que des concentrations sériques plus élevées d'Ocrelizumab sont associées à une efficacité clinique supérieure en termes de ralentissement de la progression du handicap dans la sclérose en plaques.

Malgré le dosage d'Ocrelizumab, son effet sur la progression du handicap est toujours supérieur par rapport au placebo. (106)

1.2 Le dosage et la fréquence des injections

Avant tout instauration du traitement, le neurologue doit s'assurer de l'absence d'une infection en cours, d'un déficit immunitaire ou d'une grossesse.

De plus, les vaccins antipneumococciques, antigrippales, contre le virus varicelle zona et contre l'hépatite B sont fortement recommandés. (Voir annexe 3)

Une fois que le patient est éligible et à jour de ses vaccinations, la première dose est administrée en 2 perfusions intraveineuses de 300mg chacune, en milieu hospitalier ; une à J0 et la seconde à J15.

Puis, dans l'AMM, il est préconisé de faire des doses d'entretien de 600mg en 1 perfusion tous les 6 mois. (107)

1.3 Les EI et les CI de l'Ocrelizumab

1.3.1 Les réactions à l'injection

L'Ocrelizumab est généralement bien toléré mais comme tout médicament peut entraîner des EI. Les réactions liées à la perfusion sont les plus fréquemment observées ; elles surviennent généralement lors ou peu après l'administration et se traduisent par de la fièvre, des frissons, des éruptions cutanées, des nausées, un prurit, une hypotension, une tachycardie ou encore des difficultés respiratoires. La majorité de ces réactions sont légères à modérées, mais des cas graves ont été rapportés, ce qui justifie une prémédication systématique (antihistaminiques, antipyrétiques, corticostéroïdes) et une surveillance en milieu hospitalier. (107)

1.3.2 Les risque d'infections

De plus l'Ocrelizumab augmente le risque d'infections, en particulier respiratoires (rhinopharyngites, sinusites, bronchites), virales (zona, herpès buccal, grippe) et digestives (gastroentérites). Cette vulnérabilité infectieuse est accentuée par une baisse des Ig, ainsi que par des épisodes de neutropénie pouvant survenir plusieurs mois après la perfusion. (107)

1.3.3 La Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

La LEMP est une infection rare mais grave du SNC causée par la réactivation du virus JC. Le virus JC est un polyomavirus latent qui touche la plupart des adultes mais ne développe pas la maladie dans des conditions immunitaires normales. Toutefois, chez les patients immunodéprimés, notamment ceux traités par des immunosuppresseurs ou des anticorps monoclonaux comme le Natalizumab ou plus rarement l'Ocrelizumab, le virus peut se réactiver et migrer vers le cerveau, où il détruit la myéline, entraînant une démyélinisation progressive.

Les symptômes sont multiples : des troubles cognitifs, une parésie d'une moitié de la face, une aphasie, une ataxie, une altération du champ visuel ou encore des modifications du comportement.

Ces symptômes peuvent être confondus avec une poussée de sclérose en plaques, rendant le diagnostic particulièrement difficile. Le diagnostic est confirmé par la détection d'ADN viral du JC virus dans le LCR par Polymerase Chain Reaction (PCR).

Le pronostic de la LEMP est généralement mauvais : sans traitement, elle est rapidement fatale dans la majorité des cas. Il n'existe pas de traitement antiviral spécifique ; la prise en charge repose essentiellement sur l'arrêt du traitement immunosuppresseur responsable, dans l'espoir que le système immunitaire puisse reprendre le contrôle. Dans certains cas, une amélioration est possible, mais les séquelles neurologiques sont fréquentes.

Dans le cadre du traitement de la SEP, la surveillance du risque de LEMP est cruciale bien que l'incidence avec Ocrelizumab reste très faible. Toute apparition de symptômes neurologiques inhabituels doit conduire à une évaluation approfondie, incluant IRM cérébrale et analyse du LCR. (108)

1.3.4 Le Virus de l'Hépatite B (VHB)

La réactivation du VHB survient principalement chez les patients ayant une infection chronique inactive ou une infection résolue. Sous l'effet de l'immunosuppression, la réplication virale se réactive qui peut conduire à une hépatite fulminante, parfois mortelle.

Avant toute initiation de traitement par Ocrelizumab, un dépistage systématique du VHB est recommandé.

Si une sérologie suggère une infection chronique ou résolue, une consultation avec un hépatologue est nécessaire. Chez ces patients, la prophylaxie antivirale est indiquée pendant

toute la durée du traitement et plusieurs mois après l'arrêt, avec un suivi régulier de la charge virale du VHB. (109)

1.3.5 Les CI

L'Ocrelizumab est contre-indiqué dans les cas suivants : cancer, déficit immunitaire sévère, hypersensibilité à l'un des composants, hypersensibilité aux protéines de hamster ou une infection aiguë évolutive. (107)

C'est pour cela que l'équipe médicale vérifie toujours que le patient n'ait pas d'infections aiguës avant de lui administrer une cure d'Ocrelizumab. Si c'est le cas, la cure est reportée à quelques semaines où les médecins vérifieront que l'infection ait bien disparue.

1.3.6 L'Ocrelizumab chez la femme enceinte

Les résultats préliminaires d'une étude sur 267 grossesses de patients atteints de SEP et exposées à l'Ocrelizumab ont été présentés lors du congrès du Comité européen pour le traitement et la recherche dans la SEP de 2019. L'administration du médicament a été envisagée si la grossesse survenait dans les trois mois suivant la dernière perfusion. Les résultats de l'étude n'ont pas montré d'augmentation du risque sur la grossesse, y compris d'avortements spontanés ou d'anomalies congénitales. Toutefois, il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par Ocrelizumab et pendant 12 mois après la dernière perfusion, selon les recommandations de l'agence européenne du médicament, ou pendant au moins 6 mois, selon les recommandations américaines. L'allaitement n'est pas conseillé pendant au moins 6 mois après la dernière perfusion d'Ocrelizumab. Il est également important de surveiller les cellules B chez le nourrisson et si une diminution des lymphocytes B est constatée, la vaccination doit être retardée jusqu'à ce que leur nombre revienne à la normale, ce qui prend généralement entre 6 et 10 mois. (110)

1.4 Les biomarqueurs et le suivi thérapeutique

1.4.1 Le suivi clinique des patients

Les LB CD19+ sont devenus un biomarqueur clé pour le suivi thérapeutique dans la SEP.

Le marqueur CD19 est une protéine exprimée à la surface de la plupart des lymphocytes B, depuis leur stade précoce jusqu'aux cellules matures. Ce marqueur est utilisé en laboratoire pour identifier et quantifier les populations B dans le sang par cytométrie en flux.

La numération des lymphocytes B CD19+ dans le sang périphérique permet de :

- Vérifier l'efficacité de la déplétion : après administration d'Ocrelizumab, les CD19+ chutent fortement, souvent à un taux indétectable.
- Guider la reprise ou l'espacement du traitement : certaines équipes utilisent la repopulation des CD19+ (souvent >1-2 % des lymphocytes totaux ou >10 cellules/ μ L) comme indicateur pour reprogrammer une injection, plutôt qu'un schéma fixe de 6 mois. Cependant les seuils de repopulation ne sont pas encore standardisés à l'international.
- Corréler avec l'activité de la maladie : des études ont montré que la repopulation des CD19+ pourrait précéder les rechutes cliniques ou radiologiques, d'où l'intérêt d'un suivi individualisé. Les épitopes CD20 sont masqués (par l'anticorps thérapeutique lui-même), internalisés ou éliminés avec la cellule cible, ce qui rend le marquage CD20 peu fiable après traitement.

L'utilisation des CD19+ comme biomarqueur est simple, peu coûteuse et applicable en routine hospitalière. Dans les protocoles explorant l'espacement des cures, ce marqueur est souvent central. (111)

1.4.2 Le suivi psychologique

Le suivi psychologique des patients est très important car, étant atteint d'une maladie chronique, le patient est susceptible de développer une dépression ou alors son handicap peut jouer sur son mental. Ce mal-être peut nuire à sa qualité de vie et même à la progression de son handicap.

En effet, un patient dépressif aura tendance à se laisser aller et ne plus pratiquer d'activité physique ou de se rendre moins chez son kinésithérapeute.

1.4.3 La communication avec le patient et ses proches

Le suivi de l'Ocrelizumab doit aussi inclure une communication claire et continue avec le patient et ses proches en expliquant bien le déroulement du traitement, les effets secondaires possibles et l'importance des suivis réguliers.

Le médecin se doit de créer un environnement de confiance et d'adhésion au traitement. Un bon suivi est basé sur une relation patient-médecin collaborative, où le patient se sent écouté et compris ce qui favorise la bonne observance du traitement.

1.5 La comparaison avec d'autres traitements de la SEP

1.5.1 L'Ocrelizumab versus l'Interferon bêta-1a

Les études OPERA I et II ont évalué l'efficacité et la sécurité de l'Ocrelizumab en comparaison avec l'Interféron bêta-1a chez des patients atteints de SEP-RR sur une période de 96 semaines.

Table 2. Clinical and MRI End Points during the 96-Week Trials.*

End Point	OPERA I Trial			OPERA II Trial			Pooled Trials		
	Ocrelizumab (N=410)	Interferon Beta-1a (N=411)	P Value	Ocrelizumab (N=417)	Interferon Beta-1a (N=418)	P Value	Ocrelizumab (N=827)	Interferon Beta-1a (N=829)	P Value
Primary end point									
Annualized relapse rate at 96 wk (95% CI)	0.16 (0.12 to 0.20)	0.29 (0.24 to 0.36)		0.16 (0.12 to 0.20)	0.29 (0.23 to 0.36)				
Rate ratio (95% CI)	0.54 (0.40 to 0.72)		<0.001	0.53 (0.40 to 0.71)		<0.001			
Secondary clinical end points									
Disability progression confirmed at 12 wk†‡									
Patients with event — %	7.6	12.2		10.6	15.1		9.1	13.6	
Hazard ratio (95% CI)	0.57 (0.37 to 0.90)		0.01	0.63 (0.42 to 0.92)		0.02	0.60 (0.45 to 0.81)		<0.001
Disability improvement confirmed at 12 wk†‡									
No. of patients evaluated	310	306		318	308		628	614	
Patients with event — %	20.0	12.4		21.4	18.8		20.7	15.6	
Difference — %	61		0.01	14		0.40	33		0.02
Disability progression confirmed at 24 wk†‡									
Patients with event — %	5.9	9.5		7.9	11.5		6.9	10.5	
Hazard ratio (95% CI)	0.57 (0.34 to 0.95)		0.03	0.63 (0.40 to 0.98)		0.04	0.60 (0.43 to 0.84)		0.003
MSFC score§									
Adjusted mean score at wk 96 (95% CI)	0.21 (0.15 to 0.27)	0.17 (0.11 to 0.24)		0.28 (0.22 to 0.33)	0.17 (0.11 to 0.23)				
Difference (95% CI)	0.04 (-0.04 to 0.12)		0.33	0.11 (0.03 to 0.18)		0.004			

Figure 15 : Tableau comparant les données obtenues lors des études OPERA I et II

Le critère principal d'évaluation était le TAR à 96 semaines. Dans les deux études, ce taux était significativement plus faible pour l'Ocrelizumab, atteignant 0,16 contre 0,29 pour l'Interféron bêta-1a. La colonne « Pooled Trials » correspond à l'analyse combinée des données d'OPERA I et II. L'analyse combinée, incluant les données des deux études (n = 827

sous Ocrelizumab, n = 829 sous Interféron bêta-1a), permet de renforcer la puissance statistique et la robustesse des résultats obtenus

Parmi les critères secondaires, la progression du handicap confirmée à 12 semaines était également réduite de manière significative sous Ocrelizumab. Dans OPERA I, 7,6 % des patients sous Ocrelizumab présentaient une progression contre 12,2 % sous Interféron. Des résultats similaires étaient observés dans OPERA II (10,6 % vs 15,1 %). L'analyse combinée montre une réduction de 40 % du risque de progression à 12 semaines.

L'amélioration clinique confirmée à 12 semaines, mesurée comme un gain fonctionnel stable, était plus fréquente dans le groupe Ocrelizumab que dans le groupe Interféron bêta-1a, avec une différence significative dans l'analyse combinée (20,7 % vs 15,6 %). De plus, la progression confirmée à 24 semaines suivait la même tendance, avec une diminution du taux de progression sous Ocrelizumab (6,9 % vs 10,5 %), correspondant à un hazard ratio de 0,60.

Enfin, le score composite fonctionnel (MSFC), qui évalue la performance motrice, la fonction cognitive et la dextérité manuelle, s'est amélioré de manière significative avec l'Ocrelizumab à 96 semaines. Le changement ajusté moyen était de 0,20 contre 0,12 pour l'Interféron bêta-1a, avec une différence de 0,08 traduisant un bénéfice fonctionnel global du traitement.

L'analyse combinée met en évidence de façon cohérente la supériorité clinique de l'Ocrelizumab sur l'ensemble des critères évalués, aussi bien en termes de réduction des rechutes, de prévention de la progression du handicap, que d'amélioration fonctionnelle. (112)

1.5.2 L'Ocrelizumab versus le Fingolimod

Cette étude observationnelle a comparé l'efficacité de l'Ocrelizumab par rapport à celle du Fingolimod chez des patients atteints de SEP-RR. La particularité de ces patients et qu'ils étaient tous traités avant par le Natalizumab. L'objectif principal était d'analyser l'impact de ces deux stratégies thérapeutiques sur le TAR et le risque de récurrence au cours de la première année suivant la transition.

Les résultats mettent en évidence une réduction significative du TAR chez les patients sous Ocrelizumab (0,12) par rapport à ceux sous Fingolimod (0,41), indiquant une diminution de 70,7 % du risque de rechute. De plus, la probabilité cumulée de survenue d'une rechute à un an était notablement plus faible sous Ocrelizumab (10,4 %) que sous Fingolimod (31,5 %), avec un rapport de risque de 3,4 soulignant une efficacité supérieure de l'Ocrelizumab pour prévenir l'activité inflammatoire de la maladie après l'interruption du Natalizumab.

D'après les résultats, l'Ocrelizumab pourrait représenter une meilleure option thérapeutique que le Fingolimod en termes de rechute. (113)

1.5.3 L'Ocrelizumab versus le Natalizumab

L'article intitulé "*A comparison of Natalizumab and Ocrelizumab on disease progression in multiple sclerosis*" compare l'efficacité de deux traitements de fond hautement efficaces, le natalizumab et l'Ocrelizumab, chez des patients atteints de SEP-RR.

L'étude visait à comparer le risque d'atteindre :

- une progression indépendante de l'activité des poussées (PIRA),
- une aggravation associée aux poussées (RAW),
- des seuils d'invalidité irréversibles définis par les scores EDSS 4 et 6.

Les chercheurs ont analysé les données de 770 patients naïfs de traitement, extraites du registre italien de la SEP. Parmi eux, 568 ont été traités par natalizumab et 212 par Ocrelizumab. Après appariement par score de propension, 195 paires de patients ont été comparées.

Aucun évènement RAW n'a été signalé dans le groupe natalizumab et un seul dans celui d'Ocrelizumab. 23 patients sous natalizumab contre 25 sous Ocrelizumab ont présenté un évènement PIRA. Le score EDSS 4 et 6 ont été atteints de façon similaire pour les deux groupes.

Cette étude ne montre pas de différence significative d'efficacité entre les deux traitements. (114)

L'article intitulé "*Comparative effectiveness of natalizumab versus Ocrelizumab in multiple sclerosis: a real-world propensity score-matched study* » compare l'efficacité du natalizumab et de l'Ocrelizumab dans un contexte réel. La méthodologie utilisée est un appariement par score de propension pour minimiser les biais de sélection.

Le but était l'analyse des taux de rechute, de la progression du handicap et des EI.

Les deux traitements ont montré une efficacité comparable sur les critères combinés mais l'Ocrelizumab pourrait être plus efficace pour prévenir les rechutes.(115)

Ces deux articles sont en faveur d'une efficacité similaire entre l'Ocrelizumab et le Natalizumab.

1.5.4 L'Ocrelizumab versus le Rituximab

L'article intitulé "Rituximab vs Ocrelizumab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis" compare l'efficacité et la sécurité du rituximab et de l'Ocrelizumab chez des patients atteints de SEP-RR.

C'est une étude multicentrique internationale, prospective et randomisée comportant des patients adultes diagnostiqués avec une SEP-RR. L'étude a inclus 1 613 patients issus des registres MSBase et Danish MS Registry, traités entre 2015 et 2021. Après appariement par score de propension (1 :6), 186 patients sous Rituximab ont été comparés à 710 patients sous Ocrelizumab. Les groupes étaient équilibrés sur des variables telles que l'âge, le sexe, la durée de la maladie, le score EDSS, l'activité de la maladie et les antécédents thérapeutiques. La durée moyenne de suivi était de 1,4 an.

Le Rituximab a montré un TAR de 0,20 contre 0,09 pour l'Ocrelizumab, soit un ratio de taux de rechute de 1,8. Cette différence dépasse la marge de non-infériorité pré spécifiée de 1,63 indiquant une efficacité inférieure du Rituximab pour prévenir les rechutes. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes concernant l'accumulation ou l'amélioration du handicap sur une période de 6 mois.

Bien que le rituximab soit utilisé hors AMM dans certains contextes pour traiter la SEP-RR, cette étude suggère que l'Ocrelizumab pourrait offrir une meilleure efficacité pour prévenir les rechutes. Des essais cliniques randomisés supplémentaires seraient nécessaires pour confirmer ces résultats et évaluer l'efficacité à long terme de ces traitements. (116)

Un autre article intitulé « A comparative study of tolerability and effects on immunoglobulin levels and CD19 cell counts with ocrelizumab vs low dose of rituximab in multiple sclerosis » vise à comparer les effets du Rituximab et de l'Ocrelizumab sur les niveaux d'immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) et les populations de lymphocytes B CD19+ chez des patients atteints de SEP.

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant des patients traités par Rituximab ou Ocrelizumab. Les données cliniques et biologiques ont été collectées à différents intervalles pour évaluer les variations des niveaux d'immunoglobulines et des cellules B CD19+.

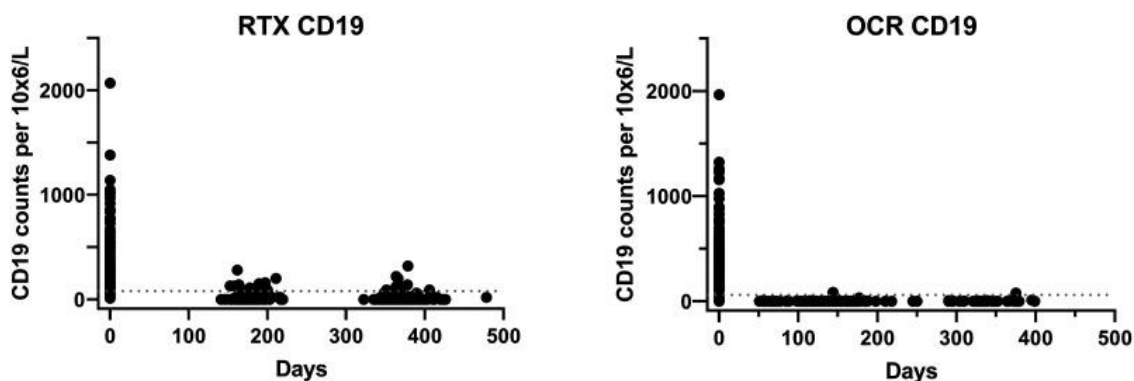


Figure 16 : Cinétique de repopulation des lymphocytes B CD19 après traitement par Rituximab (RTX) ou Ocrelizumab (OCR)

Cette figure compare l'évolution des taux de LB CD19 au cours du temps après administration de Rituximab (à gauche) et d'Ocrelizumab (à droite). Chaque point représente une mesure individuelle à différents jours. On observe que les deux traitements induisent une déplétion rapide et marquée des cellules CD19, avec des valeurs proches de zéro dès les premiers jours. Toutefois, la repopulation des LB semble différer entre les deux molécules : elle est plus fréquente et plus hétérogène chez les patients traités par Rituximab, avec une remontée progressive observée à partir de 150 jours. En revanche, sous Ocrelizumab, la déplétion se maintient plus durablement, avec très peu de signes de repopulation jusqu'à 400 jours. Ces différences pharmacodynamiques pourraient avoir des implications cliniques importantes, notamment en termes d'espacement des cures, d'efficacité thérapeutique prolongée et de sécurité, notamment vis-à-vis du risque infectieux.

Il aurait été intéressant d'avoir des mesures du taux de CD19 en continu du Rituximab comme c'est le cas pour le groupe Ocrelizumab pour voir à partir de quel moment le taux de CD19 commence à remonter. (117)

1.5.5 Les risques d'infections

L'article intitulé « Ocrelizumab versus Rituximab in Multiple Sclerosis: Real-World Data From a Nationwide Cohort », publié en janvier 2024 a pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de l'Ocrelizumab et du Rituximab dans la prise en charge de la SEP, à partir de données en vie réelle issues d'une cohorte nationale danoise.

C'est une étude de cohorte rétrospective basée sur des données de registre. Elle comprend 1418 patients atteintes de SEP traitées entre janvier 2018 et septembre 2022 dont 1109 par Ocrelizumab et 309 par Rituximab. L'analyse a été ajustée par l'utilisation d'un score de propension pour minimiser les biais de sélection.

Ici, nous allons nous intéresser aux risques d'infections engendrées par le Rituximab

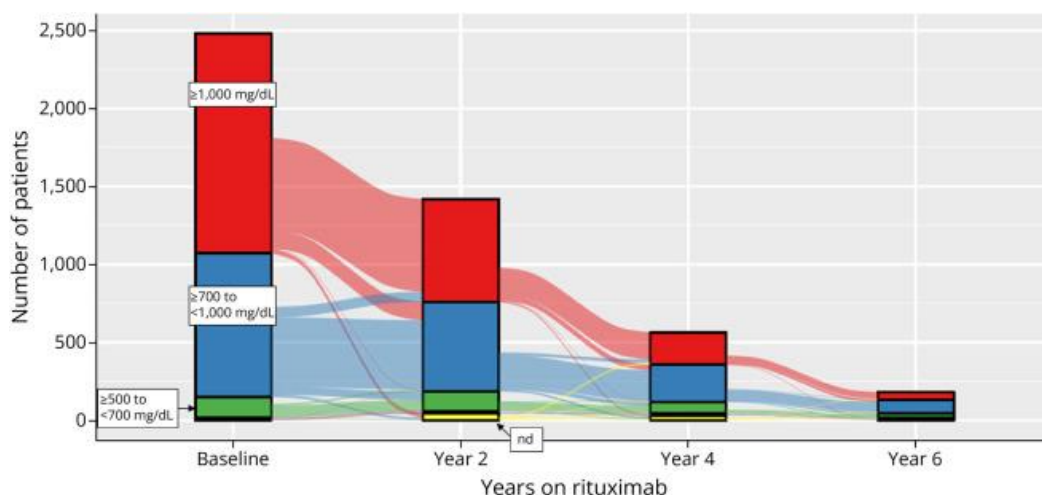


Figure 17 : Taux d'IgG par patient au départ et après l'instauration du Rituximab

Ce graphique représente l'évolution des niveaux sériques d'immunoglobulines G (IgG) chez des patients traités par Rituximab sur une période de 6 ans. « Baseline » correspond à avant le traitement par Rituximab.

Chaque segment de couleur dans les barres représente une catégorie de concentration en IgG :

- ≥ 1000 mg/dL (normal à élevé)
- 700–1000 mg/dL (limite normale basse)
- 500–700 mg/dL (hypogammaglobulinémie modérée)
- < 500 mg/dL (hypogammaglobulinémie sévère)

Au début de l'étude, la majorité des patients ont des taux d'IgG \geq 1000 mg/dL (rouge) ou 700–1000 mg/dL (bleu).

Au fil des années, une proportion croissante de patients migre vers des taux plus bas indiquant une hypogammaglobulinémie croissante.

Cependant, il semble qu'il manque l'information de beaucoup de patients avec au début environ 2500 patients et au bout de 6 ans, il ne reste qu'à peu près 250 personnes.

Le Rituximab semble réduire le taux d'Ig et provoquer des cas d'hypogammaglobulinémie mais cette étude a perdu trop de patients pour être significative. (118)

L'article « Ocrelizumab and Other CD20⁺ B-Cell-Depleting Therapies in Multiple Sclerosis » de Gelfand JM et al. publié dans *Neurotherapeutics*, fait référence aux études de phase II et III pour l'Ocrelizumab parrainées par le fabricant.

L'article rapporte que les infections des voies respiratoires supérieures sont les infections les plus fréquemment observées chez les patients traités par Ocrelizumab. Cela inclut des pathologies comme les rhumes et les sinusites.

En plus des infections des voies respiratoires supérieures, les patients sous Ocrelizumab peuvent également être exposés à un risque plus élevé d'infections graves dont le virus du zona mais aussi des infections urinaires ou cutanées.

Un point clé abordé dans l'article est que bien que les infections graves soient relativement rares, la déplétion des cellules B peut rendre les patients plus vulnérables aux infections opportunistes.

Une surveillance régulière est nécessaire pour les patients traités par Ocrelizumab afin d'éviter toute complication. (119)

1.6 Les perspectives de recherche

L'Ocrelizumab est commercialisé en formulation SC depuis mars 2025 en France pour donner suite aux résultats positifs de l'étude de phase III d'OCARINA II. Cependant, il n'est actuellement ni remboursé ni agréé aux collectivités car il n'a pas encore été évalué par la commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS). Par conséquent, il n'est pas encore inscrit sur la liste des spécialités prises en charge par l'assurance maladie.

Actuellement, l'Ocrelizumab SC n'est pas disponible. L'injection SC sera réalisée par un professionnel de santé et durera une dizaine de minutes comparé à plusieurs heures pour la perfusion IV. Elle suit le même schéma posologique celui de la forme IV.

L'Ocrelizumab SC offrira plusieurs avantages :

- Un gain de temps par la durée d'administration réduite qui permet aux patients de passer moins de temps en milieu hospitalier.
- Une réduction des coûts car l'injection nécessite moins de ressources (matériel stérile spécifique, surveillance prolongée, mobilisation de personnel).
- Une diminution des complications liées à la voie d'administration (infection, douleur)
- Un meilleur confort pour les patients car l'administration est plus moins invasive. (120)

L'étude OCARINA II est un essai clinique de phase III mené pour évaluer l'efficacité et la sécurité de l'Ocrelizumab SC.

L'objectif principal de l'étude OCARINA II était de démontrer que l'Ocrelizumab SC 920 mg est non inférieur en termes d'efficacité et de sécurité par rapport à la formulation IV. Les critères d'évaluation comprenaient le taux de rechutes annuelles, les lésions T1 réhaussées au Gadolinium et les lésions T2 nouvelles ou élargies.

L'étude a inclus des patients atteints de SEP-RR, répartis aléatoirement pour recevoir soit l'Ocrelizumab SC, soit la formulation IV, pendant une période de 24 semaines suivie d'une extension en ouvert jusqu'à 96 semaines. Les critères d'évaluation principaux étaient la suppression des rechutes et des lésions IRM.

À la semaine 48, 97,2 % des patients traités par Ocrelizumab SC n'ont pas présenté de rechute et 98,1 % pour le groupe recevant la forme IV. De plus, 97 % des patients traités par Ocrelizumab SC n'ont montré aucune nouvelle lésion T1 réhaussé au Gadolinium ou T2 sur les images IRM.

Le profil de sécurité de l'Ocrelizumab SC était similaire à celui de la formulation IV. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des réactions au site d'injection. Aucun cas de réaction anaphylactique n'a été observé.

Une analyse des préférences des patients a révélé que 81,6 % des participants préféraient l'Ocrelizumab SC à d'autres traitements pour la SEP et 98,1 % étaient satisfaits ou très satisfaits de ce mode d'administration. Parmi les patients ayant expérimenté les deux formulations, 80,4 % ont exprimé une préférence pour la voie SC.

L'étude OCARINA II a démontré que l'Ocrelizumab administré par voie SC est une alternative efficace et bien tolérée à la formulation IV. (121)

Cette nouvelle forme devrait faire son arrivée avant la fin d'année 2025 dans le service des MICeM à la Timone.

2. L'Ocrelizumab dans un milieu hospitalier

2.1 La Tarification à l'Activité (T2A) et la liste en sus

Avant 2004, les Hôpitaux recevaient une enveloppe budgétaire estimée en fonction des dépenses de l'année précédente. Depuis 2004, dans le cadre du « plan Hôpital 2007, la T2A a fait son apparition. Elle permet de rémunérer les établissements de santé en fonction de leur activité réelle. Tout est calculé à partir du duo Groupe Homogène de Malades (GHM) et Groupe Homogène de Séjour (GHS). Le GHM regroupe les patients en fonction des pathologies, des actes médicaux ou de chirurgie et de la consommation de soins. Un GHM correspond à un ou plusieurs GHS. Le tarif GHS est défini chaque année par arrêté ministériel. La facturation d'un GHS permet à l'établissement de déclencher le paiement par l'Assurance maladie. Le GHS est un forfait qui englobe tout ce qui coûterait de l'argent aux établissements de santé lors du séjour du patient.

En effet, les médicaments ne représentent que 10 à 15% du coût global d'un séjour à l'hôpital ; il faut prendre en compte le personnel, la restauration, les analyses médicales, la gestion (hygiène, électricité, etc) et la blanchisserie (blouses, draps, pantalons).

Par exemple pour une prothèse totale de la hanche le patient entre dans un GMH et ce dernier est associé à un GHS avec un tarif de 4500 euros. Il est estimé que ce patient coûterait 4500 euros à l'hôpital au total.

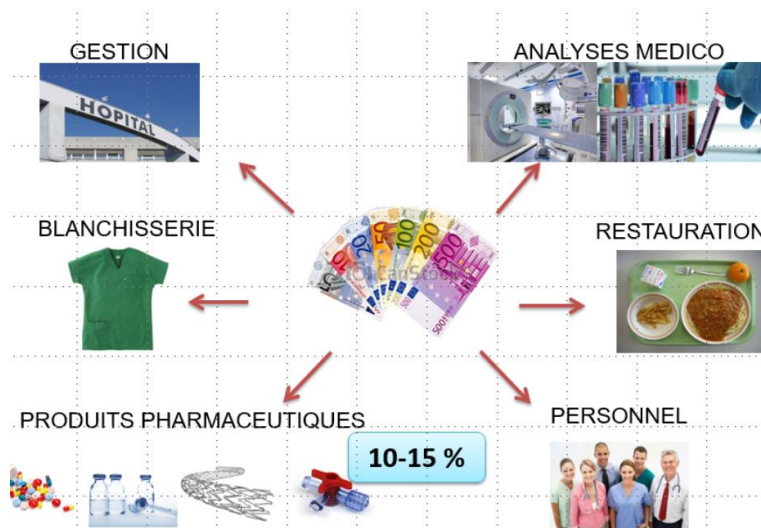


Figure 20 : Schéma regroupant tous les éléments comptés dans la tarification au séjour.

Une question se pose alors : pourquoi les MO ne sont-ils pas inclus dans cette T2A et bénéficient-ils d'une facturation à part entière ?

Par leur prix dans leur prise en charge globale, les MO peuvent engendrer des variations quant à la distribution au sein des GHS. En effet, l'ajout d'une MO lors du séjour d'un patient peut chambouler totalement le coût final de la prise en charge et l'établissement pourrait perdre de l'argent. Or de plus en plus de MO sont prescrits et dans les conditions économiques actuelles des hôpitaux, ils ne peuvent pas se permettre d'avoir un déficit financier. (125)

2.1.1 Qu'est-ce qu'une molécule onéreuse ?

Les molécules onéreuses (MO) sont les médicaments inscrits sur « la liste des produits et prestations pris en charge par l'Assurance maladie obligatoire en sus des prestations de séjour et d'hospitalisation, dite « liste en sus » ».

En 2019 ces médicaments et dispositifs médicaux ont coûté environ 5,9 milliards d'euros. Cette dépense ne fait qu'augmenter années après années. (122)

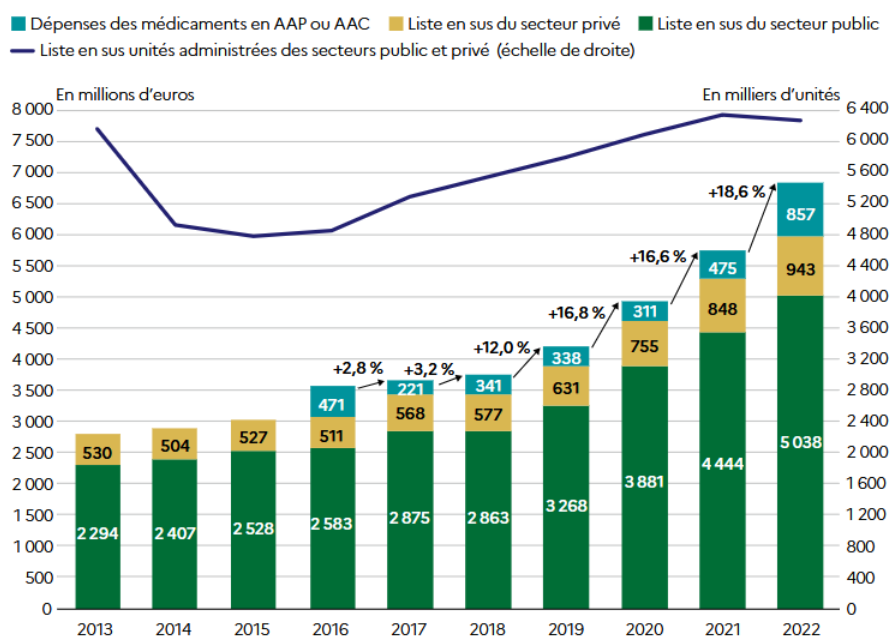


Figure 18 : Dépenses et unités administrées pour les médicaments de la liste en sus entre 2013 et 2022 dans le secteur public et privé

Parmi ces traitements, on retrouve :

- Les biothérapies (ex : anticorps monoclonaux comme l'Ocrelizumab, le Rituximab).
- Les immunothérapies (ex : inhibiteurs de points de contrôle).
- Les thérapies ciblées en oncologie.
- Les traitements des maladies rares et orphelines.

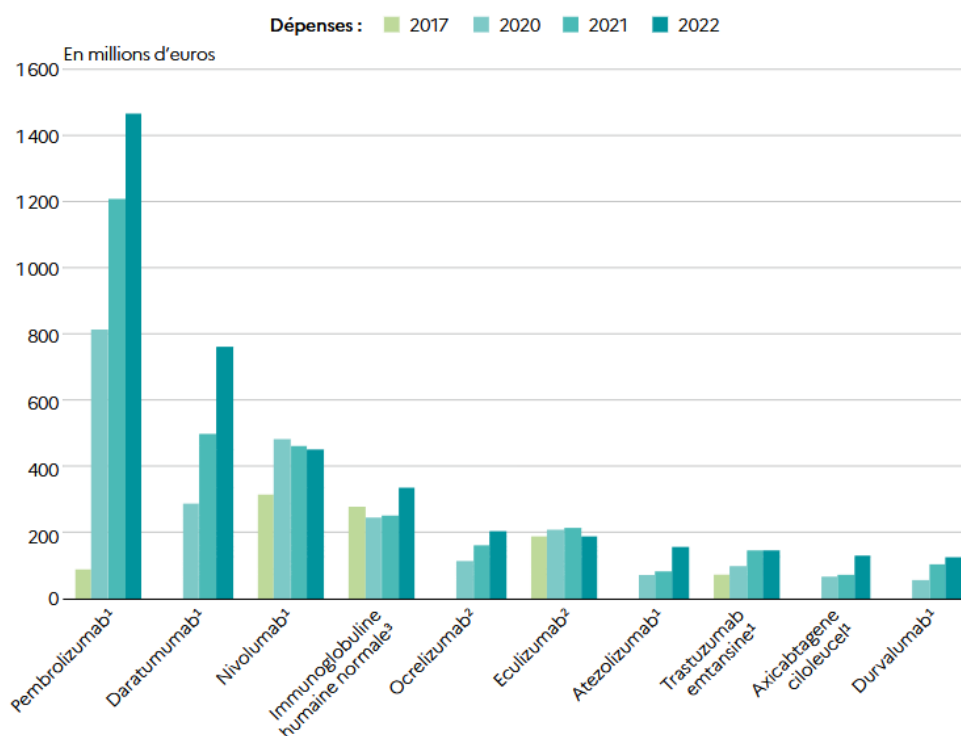


Figure 19 : « Dépenses pour les dix substances actives les plus coûteuses de la liste en sus en Médecine Chirurgie et Obstétrique et en hospitalisation à domicile en 2017, 2020, 2021 et 2022 » (123)

L'Ocrelizumab arrive à la 5^{ème} position des traitements les plus onéreux pris en charge par la sécurité sociale. En 2022, l'administration d'Ocrelizumab aurait coûté environ 200 millions d'euros. (123)

Ces traitements sont considérés comme « onéreux » pas son seulement pour son prix, qui sont certaines fois faibles à l'unité, mais c'est son coût global, son usage ou sa prise en charge spécifique qui justifient cette appellation. Elle s'applique pour les pôles de médecine, de chirurgie, d'obstétrique et d'odontologie des établissements aussi bien publics que privés. (124)

Les MO utilisés en milieu hospitalier ont des caractéristiques qui les différencient des médicaments habituels. Souvent associés à des traitements complexes et innovants, ces MO sont généralement utilisés pour traiter des pathologies graves ou rares. En raison de leur processus de fabrication sophistiqué, de la recherche intensive qu'ils demandent et de leurs coûts de production élevés, ces médicaments sont souvent beaucoup plus chers que les traitements classiques.

De plus, ces traitements nécessitent souvent une administration particulière qui impliquent des lieux spécialisés, un suivi et une surveillance clinique des effets secondaires par du personnel de santé formé.

Contrairement aux médicaments classiques, qui sont souvent pris en charge via un tarif global ou intégrés dans les prestations hospitalières, les MO sont facturés de manière spécifique pour chaque patient. Cette méthode de facturation permet de garantir un accès aux soins et aux technologies innovantes et de diffuser ces derniers dans les établissements de santé.

2.1.2 La prise en charge de l'Ocrelizumab

L'Ocrelizumab, utilisé dans le traitement de la sclérose en plaques, coûte environ 5125 euros le flacon de 300mg, ce qui revient environs à 20 500 € par an et par patient. Ce coût n'inclue pas le personnel soignant ainsi que les consultations et les examens de suivi. (126)

Heureusement, ce traitement est pris en charge à 100 % par l'Assurance Maladie, ce qui permet aux patients d'y accéder sans frais supplémentaires.

2.1.3 Le Comité de Sécurisation des Produits de Santé (COSEPS)

La Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) participe au bon usage des médicaments et dispositifs médicaux au sein des hôpitaux. Le COMEDIMS est une structure rattachée à la CME (instance représentative du corps médical dans les établissements de santé publics).

A l'AP-HM, le COMEDIMS se nomme COSEPS. Il est à la fois un organe de proposition et de contrôle destiné à améliorer et sécuriser le circuit du médicament et des dispositifs médicaux au sein de l'AP-HM.

Ses fonctions peuvent être résumées comme suit :

- Action de réflexion et de proposition pour améliorer la qualité de la prise en charge médicamenteuse.
- Mise à jour du livret thérapeutique (référencement de molécules ou dispositifs nouveaux, toilettage régulier du livret, ...).

- Actions d'information et de formation : procédures, référentiels, fiches réflexes, médicaments à haut risque, modèles d'ordonnance, ...
- Centralisation et suivi des molécules et dispositifs onéreux inscrits sur les listes en sus et des prescriptions hors AMM.
- Accompagnement de l'informatisation du circuit du médicament.
- Réactivité en cas d'événement indésirable grave concernant le médicament ou les dispositifs médicaux pour en éviter la reproduction.

Son fonctionnement repose sur un Président médecin secondé d'un pharmacien, d'un secrétariat et d'un bureau de 15 membres. Le COSEPS comporte 5 groupes de travail multidisciplinaires :

- Groupe 1 : Référencement des médicaments
- Groupe 2 : Référencement des dispositifs médicaux
- Groupe 3 : Référencement des anti-infectieux et politique des antibiotiques
- Groupe 4 : Attribution compassionnelle de traitements
- Groupe 5 : Bon usage des produits de santé et lutte contre l'iatrogénie

Lorsqu'un médicament onéreux est utilisé hors-AMM, une feuille d'utilisation hors-AMM est remplie, puis transmise au COSEPS puis à l'Agence Régionale de Santé (ARS). Dans cette fiche, le médecin justifie son indication avec une analyse bibliographique. Par exemple, dans le cadre de la SEP, avant l'arrivée de l'Ocrelizumab sur le marché, le Rituximab a largement été utilisé. (Annexe 4) (127)

3. L'espacement des cures : justification et mise en place

3.1 Les raisons scientifiques et cliniques de l'espacement des cures

3.1.1 L'hypothèse de maintien de l'efficacité clinique

Plusieurs données suggèrent une efficacité des anti CD20 prolongée même après repopulation lymphocytaire B.

Notamment au CHU de la Timone, les neurologues ont réalisé une étude prospective avec 236 patients de leur service depuis 2015 afin d'évaluer l'efficacité du Rituximab lorsqu'on espace les cures au-delà de 6 mois. L'intervalle médian entre les perfusions était de 17 mois et allant jusqu'à 39 mois. Le taux de rechute annuel est resté très bas : 0.04 contre 1.09 avant traitement. 97% des patients n'ont montré aucune nouvelle lésion IRM pendant l'étude, seulement 5 ont eu une rechute. Moins de 20 % des patients avaient une reconstitution complète des cellules B mémoire CD27+ même après 18 mois.

L'administration espacée du Rituximab est sûre et efficace dans la SEP, malgré la repopulation des cellules B. Cela invite à reconsidérer les schémas de perfusion classiques pour minimiser les EI tout en maintenant l'efficacité clinique. (135)

L'étude "The Ocrelizumab phase II extension trial suggests the potential to improve the risk–benefit balance in multiple sclerosis" Baker et al., publié en 2020 a pour but de voir si 3 à 4 cycles d'Ocrelizumab peuvent produire un effet durable dans la SEP. C'est une étude de phase II avec des patients traités initialement par placebo, interféron beta ou Ocrelizumab. 3 à 4 cycles ont été réalisés tous les 6 mois puis une période de 18 mois sans traitement. (136)

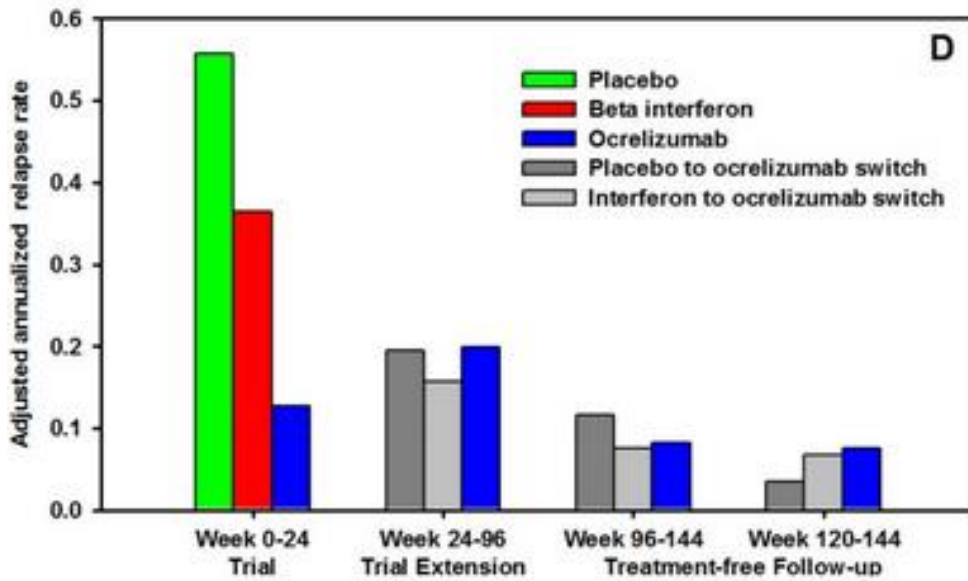


Figure 21 : Évolution du TAR selon les groupes de traitement pendant l'étude initiale, la phase d'extension et le suivi sans traitement

Le TAR est de 0.058 même après 120 semaines sans traitements Cela suggère que l'effet de l'Ocrelizumab persiste au-delà des cycles de traitement actifs, avec un contrôle durable de l'activité de la SEP.

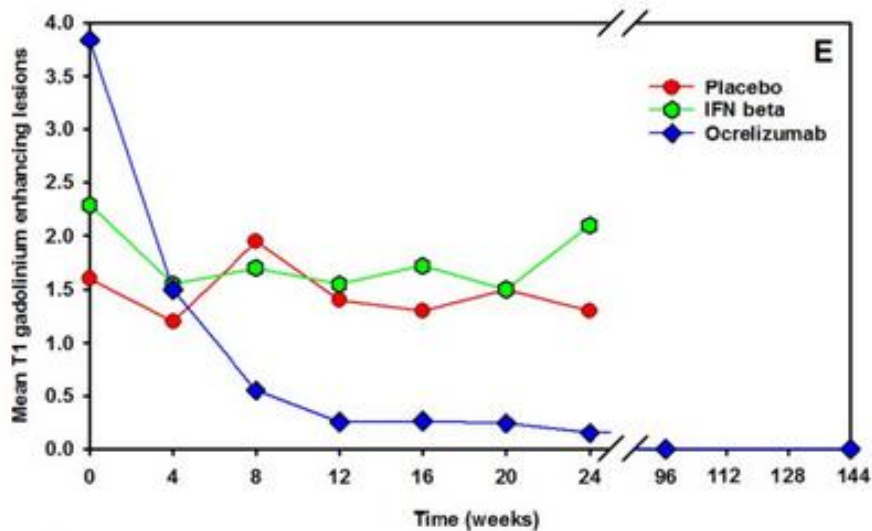


Figure 22 : Évolution temporelle des lésions T1 réhaussées au gadolinium chez les patients selon le groupe de traitement jusqu'à 144 semaines

Aucune nouvelle lésion T1 rehaussée par le gadolinium ni lésion en T2 active détectée pendant le suivi de 18 mois.

Moins d'EI et une réduction du risque d'infections graves ont été observés.

Ces résultats appuient l'idée que l'on pourrait espacer les perfusions d'Ocrelizumab sans perte d'efficacité immédiate, améliorant potentiellement le bilan bénéfice/risque du traitement. (136)

Cependant, il est crucial que les médecins effectuent un suivi rigoureux, notamment à travers des examens neurologiques réguliers et des IRM ainsi qu'un typage des lymphocytes B, pour évaluer l'impact de cette nouvelle approche sur l'évolution de la maladie.

3.1.2 Les données disponibles sur l'évolution des LB

L'article intitulé "Sustained Low Relapse Rate With Highly Variable B-Cell Repopulation Dynamics With Extended Rituximab Dosing Intervals in Multiple Sclerosis" présente une étude sur l'efficacité du rituximab administré à intervalles prolongés chez des patients atteints de SEP-RR.

Il souligne qu'il existe une grande variabilité interindividuelle dans la dynamique de repopulation des cellules B après l'administration de rituximab. Certains patients montrent une repopulation plus rapide de ces cellules que d'autres.

La surveillance des niveaux de repopulation des cellules B reste importante. Pour les patients dont la repopulation des cellules B est rapide des ajustements du traitement peuvent être nécessaires pour éviter des rechutes.

Malgré cette variabilité, l'étude rapporte que de nombreux patients ayant des intervalles de traitement prolongés maintiennent une faible fréquence de rechutes. (137)

Un autre article « Efficacy of Rituximab Outlasts B-Cell Repopulation in Multiple Sclerosis » publié en 2023 dans *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* réalisé dans le service du CHU de la Timone va dans le même sens que le précédent. En effet, Les CD19+ ont recommencé à se reconstituer après environ 6 à 9 mois, avec 94 % des patients repeuplé à 18 mois. Au niveau clinique, aucun patient n'a présenté de poussée ou un nouveau rehaussement gadolinien à l'IRM ou un changement significatif sur les volumes lésionnels ou l'atrophie cérébrale. L'effet clinique du rituximab persiste au-delà de la repopulation des cellules B CD19+, ce qui suggère que des intervalles plus longs entre les perfusions pourraient être envisageables sans perte d'efficacité. (135)

Le CD19 est un marqueur de surface des lymphocytes B qui est plus facilement mesurable en routine et donc préféré au CD20. Il permet aussi d'estimer le taux de LB CD20 dans l'organisme et leur repopulation. Dans la pratique, les typages des LB permettent de trancher quant à la nécessité d'une nouvelle cure mais il n'existe pas réellement de valeur seuil de repopulation des LB. On prend en compte le contexte clinique, la tolérance au traitement, les risques infectieux avec la présence ou non d'hypogammaglobulinémie et le profil de repopulation du patient. C'est une approche personnalisée.

3.1.3 L'hypogammaglobulinémie

L'article « Rituximab, Hypogammaglobulinemia, and Risk of Infections in Multiple Sclerosis » de Langer-Gould et al. publié en 2024) a pour but d'évaluer le lien entre l'utilisation prolongée du Rituximab chez les patients atteints de SEP, la survenue d'une hypogammaglobulinémie (faible taux d'IgG, IgM ou IgA) et le risque d'infections graves.

C'est une étude rétrospective de cohorte sur 19 ans (2003–2022). Elle recense 1 308 patients atteints de SEP, traités par rituximab dans le système Kaiser Permanente Southern California, qui est un des plus grands systèmes de santé intégrés aux États-Unis.

Des données sur les taux d'immunoglobulines ainsi que le référencement d'infections graves nécessitant une hospitalisation ou une antibiothérapie IV ont été collectées avant et pendant le traitement ainsi que le référencement d'infections graves nécessitant une hospitalisation ou une antibiothérapie IV.

Trente-trois des patients ont développé une hypogammaglobulinémie. Le risque semble augmenter avec la durée d'exposition au Rituximab.

Dans cette étude, 18,4 % des patients ont eu au moins une infection grave.

Le Rituximab est efficace mais son utilisation prolongée augmente le risque d'hypogammaglobulinémie et d'infections graves. (118)

3.1.4 Une réduction des risques d'infections grâce à l'espacement des cures

L'article « Extended-interval dosing of rituximab/ocrelizumab is associated with a reduced decrease in IgG levels in multiple sclerosis », publié dans *Neurotherapeutics* en 2025 réalisé dans le service de neurologie de la Timone a pour objectif de comparer si l'espacement de cure de Rituximab ou d'Ocrelizumab chez des patients atteints de SEP a un impact sur les niveaux d'IgG par rapport à la posologie habituelle. 1033 patients ont été inclus dans cette étude. Ils ont été répartis en deux groupes : une moitié avec une posologie espacée et l'autre moitié avec un schéma conventionnel.

Cette étude a évalué l'évolution des taux sériques d'IgG au cours du traitement.

Le taux de réplétion des cellules B (CD19+), l'efficacité clinique, les infections, et la lymphopénie ont aussi été étudiés.

Les résultats montrent qu'il n'y a pas d'augmentation significative de l'activité inflammatoire dans le groupe avec l'espacement de cure cependant le taux d'IgG est moins diminué.

De plus, une réplétion plus fréquente des LB est observée, suggérant un effet moins prolongé sur l'immunosuppression. Par conséquent, il semblerait qu'une tendance se dessine vers une réduction des infections graves, bien que non significative statistiquement. (138)

3.2 La stratégie d'espacement testée au CHU de la Timone

3.2.1 L'espacement des cures : une solution viable ?

L'Ocrelizumab est un traitement largement utilisé dans la prise en charge de la SEP, avec des résultats probants sur la réduction de l'activité de la maladie et l'amélioration du quotidien des patients.

Les recommandations actuelles du laboratoire fabricant sont une administration tous les six mois. Cependant, des études ont montré que ce schéma posologique pouvait chez certains patients favoriser une immunodépression et donc être dangereux à long terme ou obliger les médecins à changer de classe thérapeutique. C'est pourquoi la solution de l'espacement de cures a émergé. En effet, ce modèle permettrait de conserver une efficacité clinique tout en limitant le risque infectieux lié principalement à la déplétion lymphocytaire B prolongée et l'hypogammaglobulinémie.

De nombreuses études passées ou actuelles, s'intéressent à cette hypothèse pour s'assurer d'un maintien de l'efficacité clinique tout en réduisant les EI. (135) (136)

3.2.2 La réduction des coûts ?

Les données suggèrent qu'un allongement des intervalles entre les cures d'Ocrelizumab permet de diminuer le risque de complications infectieuses, tout en maintenant une efficacité thérapeutique élevée. En parallèle, cette stratégie contribue à une réduction notable du coût global du traitement. Comme mentionné plus tôt, l'Ocrelizumab est un traitement coûteux, en cas de perfusion tous les 6 mois le coût est évalué à environ 20 000 € par an et par patient.

Il est essentiel que ces économies n'entraînent pas des risques, donc un suivi clinique rigoureux est indispensable pour éviter toute mauvaise gestion ou complications.

3.2.3 L'amélioration de la qualité de vie des patients

Indirectement, l'espacement de cure va vers une amélioration de la qualité de vie des patients. Bien que certains traitements soient beaucoup plus lourds et réguliers que l'Ocrelizumab, il est souhaitable, par tous les patients, de réaliser le moins possible d'injections tout en gardant une efficacité clinique. En effet, il faut programmer une journée entière tous les six mois pour aller à l'hôpital de jour et effectuer l'administration de l'Ocrelizumab qui dure entre 4 à 6 heures. De plus, les douleurs à l'injection ainsi que les EI comme la fatigue peuvent être lourds à supporter pour des patients souvent jeunes et actifs dans le monde du travail.

Cet espacement de cure n'exempte pas les patients d'un suivi régulier. En effet, une consultation leur est fixée tous les 4 à 6 mois avec leur neurologue pour juger de la nécessité de réaliser une cure. Le médecin se base sur les résultats des analyses biologiques (typage des LB), les éventuelles IRM et les signes cliniques du patient.

3.2.4 Le Rituximab, une solution efficace et moins onéreuse ?

3.2.4.1 L'efficacité du Rituximab

Le Rituximab a fait son apparition dans la prise en charge de la SEP en hors AMM à partir de 2010 avec un essai clinique de phase II randomisé en double aveugle de 2004 appelé HERMES. Il a prouvé son efficacité en réduisant les lésions actives visibles à l'IRM et la fréquence des poussées inflammatoires. Cette étude a été réalisée par un groupe de chercheurs aux Etats-Unis et financée par une filiale du laboratoire Roche. Cependant, malgré ces résultats prometteurs, Roche n'a pas poursuivi les démarches pour obtenir une AMM du Rituximab dans la SEP, préférant concentrer ses efforts sur le développement de l'Ocrelizumab. (139)

En France, l'utilisation du Rituximab dans cette indication demeure hors AMM, bien qu'il ait été largement prescrit, notamment au sein du CHU de la Timone (voir annexe 5). Initialement développé et approuvé pour le traitement des lymphomes et de la polyarthrite rhumatoïde, le Rituximab est aujourd'hui commercialisé au prix de 350 euros. L'obtention d'une nouvelle indication thérapeutique n'entraînerait toutefois pas une réévaluation à la hausse de son tarif de remboursement.

Les données provenant d'essais cliniques randomisés et d'études en conditions réelles ont montré que le rituximab est efficace pour réduire la fréquence des rechutes et ralentir la progression du handicap, tant dans les formes récurrentes que progressives de la SEP. Ce traitement présente également un bon profil de tolérance, avec des événements indésirables graves relativement rares, dont les plus fréquents sont des réactions liées à la perfusion et des infections au long cours. (140)

Certains chercheurs estiment que les autorités sanitaires pourraient envisager une approbation formelle de ce traitement afin de garantir un accès équitable des patients à une option thérapeutique sûre et efficace.

Ainsi, le rituximab représente une alternative thérapeutique pour les patients atteints de SEP. Sa bonne efficacité et son profil de tolérance acceptable en font une option intéressante, et l'officialisation de son utilisation par les autorités réglementaires permettrait non seulement de faciliter l'accès des patients, mais aussi d'optimiser les ressources de santé disponibles. (140)

3.2.4.2 Les économies par rapport à l'utilisation de l'Ocrelizumab

L'article intitulé "Cost-Utility Analysis Comparing Ocrelizumab Versus Rituximab in the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: The Colombian Perspective") évalue la rentabilité économique de l'ocrelizumab et le rituximab en Colombie. 521 759 USD pour l'Ocrelizumab contre 168 752 USD pour le rituximab. Bien que l'Ocrelizumab offre des bénéfices cliniques supplémentaires, son coût élevé ne justifie pas son utilisation comme option rentable par rapport au rituximab dans le contexte colombien actuel.

Tout comme en Colombie, en France le rituximab est bien moins cher que l'Ocrelizumab. Cette étude peut donc être extrapolée au système français. (141)

3.2.4.3 Le Rituximab dans le service des MICeM à la Timone

L'Ocrelizumab a eu l'AMM en juillet 2018 en France. Suite à la décision de remboursement, l'Ocrelizumab a été référencé à l'AP-HM en mai 2019. Dès lors, en accord avec le COSEPS, les patients déjà traités par rituximab ont poursuivi leur traitement par rituximab, les initiations des patients atteints de SEP-RR ont été réalisées par Ocrelizumab, les initiations de patients avec une SEP-PP ont été initiées par rituximab car l'Ocrelizumab n'est pas remboursé dans cette indication.

L'utilisation hors AMM du Rituximab nécessite une justification à l'initiation.

A la Timone dans le service de neurologie, le rituximab n'a été initié que chez 164 patients entre le 1er juin 2019 et le 1er mai 2024, contre 879 pour l'Ocrelizumab. Son utilisation demeure néanmoins dans certaines situations cliniques spécifiques où l'Ocrelizumab ne constitue pas une alternative adaptée. Il peut ainsi être privilégié chez des patientes souhaitant une grossesse, dans le cadre de formes atypiques de SEP, de phénotypes frontières entre SEP et neuromyéélite optique, en cas d'intolérance à l'Ocrelizumab, après l'arrêt du natalizumab chez un patient stable pour donner suite à une séroconversion au virus John Cunningham (JC), ou encore pour des patients dont l'âge se situe en dehors des indications de l'Ocrelizumab.

Lorsqu'une prescription hors AMM est nécessaire, les neurologues privilégient généralement le rituximab à l'Ocrelizumab, en raison d'un recul clinique plus important et d'un corpus d'études plus étoffé ainsi qu'un prix plus faible. En effet, chez les patientes enceintes, le rituximab a été largement prescrit avant l'arrivée de l'Ocrelizumab. Cette approche repose sur

un principe de précaution visant à privilégier un traitement dont le profil de sécurité est mieux documenté plutôt que d'opter pour une alternative encore insuffisamment étudiée dans ces contextes spécifiques. (Annexe 5).

4. L'étude de cas réalisé dans le service des MICeM au CHU de la Timone

4.1 La description de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle rétrospective sur les patients atteints de SEP-RR qui ont débuté un traitement par Ocrelizumab au CHU de la Timone entre mai 2019 et juillet 2021 et suivi jusqu'en mai 2024. Le traitement d'initiation consiste en deux perfusions de 300mg administrées à deux semaines d'intervalle. Étant donné les données de phase 2 ayant montré une efficacité des anti CD20 maintenue à 12 et 18 mois, ainsi que pour limiter le risque infectieux potentiel lié à l'hypogammaglobulinémie, le service des MICeM propose depuis plusieurs années aux patients un schéma d'administration étendu le plus souvent à plus de 6 mois en monitorant les lymphocytes B et l'activité inflammatoire de façon régulière, jusqu'à un maximum de 24 mois (sauf CI au retraitement ou souhait du patient de maintenir un intervalle supérieur). L'intervalle maximal de 24 mois a été retenu sur la base d'une étude publiée en 2016, qui suggérait une éventuelle diminution modérée de l'efficacité du Rituximab à partir de 24 mois après la dernière perfusion. (142)

Le délai entre les perfusions a été décidé par le neurologue en accord avec le patient en fonction du rapport bénéfice risque. Différents facteurs ont été pris en compte pendant cette discussion (activité de la maladie avant initiation du traitement, existence d'un handicap résiduel, survenue d'infection ou d'hypogammaglobulinémie).

Les patients ont été informés de cette modalité d'administration. La pandémie de COVID-19 a probablement joué un rôle important dans l'adhésion totale des patients à ce schéma thérapeutique.

Toutes les données qui seront données par la suite concernent cette étude qui est en cours. Par conséquent, il ne peut y avoir de justifications bibliographiques à celles-ci.

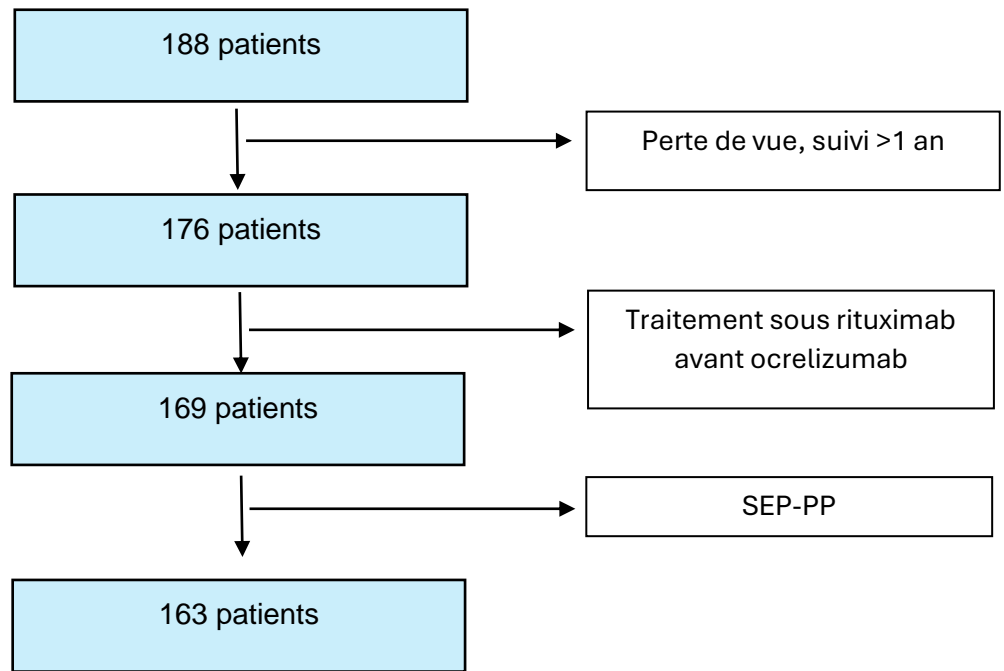


Figure 23 : Diagramme de sélection des patients de l'étude réalisé au CHU de la Timone.

Au départ, 188 patients ont été sélectionnés puis avec des critères d'exclusion (perte de vue, suivi inférieur à 6 mois, traitement antérieur par Rituximab, SEP-PP) l'étude compte 163 patients.

L'âge médian des patients de l'étude est de 42 ans avec une majorité de femmes à 67,90%. Il y a une durée de suivi d'environ 2,9 années, soit 1060 jours, à partir de l'initiation de l'Ocrelizumab.

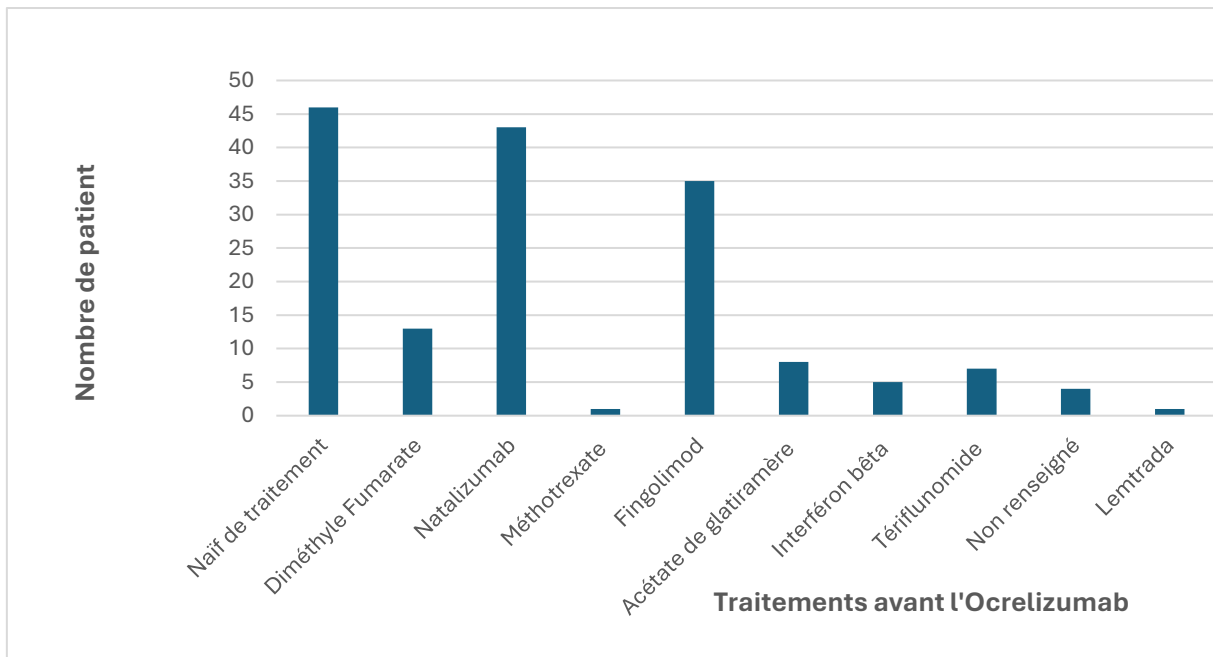


Figure 24 : Graphique renseignant les traitements avant l'initiation d'Ocrelizumab

La majorité des patients ayant initié un traitement par Ocrelizumab n'étaient pas naïfs de tout traitement antérieur. En effet, seuls 46 patients ont reçu l'Ocrelizumab en première ligne. Les autres ont changé de traitement pour diverses raisons.

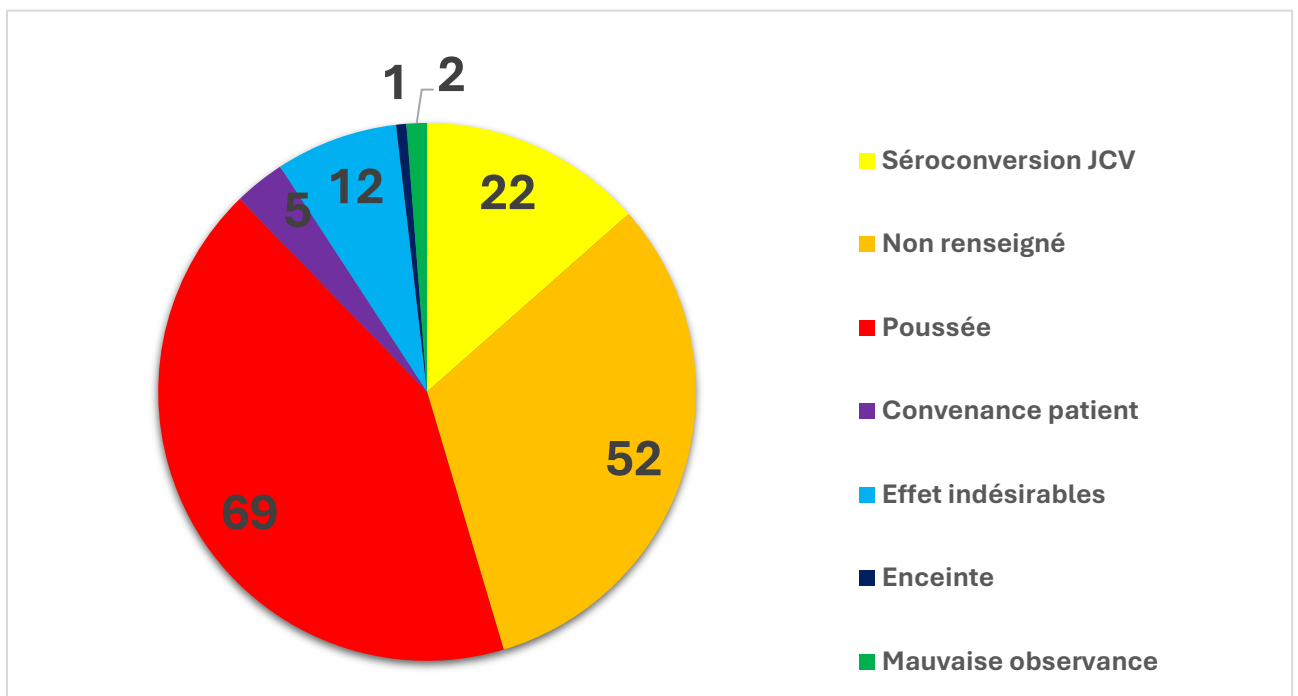


Figure 25 : Graphique sur les justifications du switch de l'ancien traitement à l'Ocrelizumab

Parmi eux, 69 patients ont été orientés vers l'Ocrelizumab en raison de poussées inflammatoires, 22 en raison d'une séroconversion au virus JC, et 52 pour des motifs non renseignés (dont 46 étaient naïfs de traitement). D'autres patients ont changé de traitement en raison d'effets indésirables, d'une mauvaise observance, pour des raisons de convenance personnelle, ou encore — dans un cas — en lien avec une grossesse.

4.2 Le protocole de suivi et l'identification des poussées et de l'activité radiologique

Les visites de suivi ont été réalisées environ tous les six mois et associées une IRM cérébrale et médullaire de contrôle environ 1 fois par an.

Un comité composé de quatre neurologues experts dans la SEP du service des MICeM a évalué à l'aveugle les événements identifiés initialement comme poussée dans les dossiers et a exclu les événements qui ne correspondaient pas à d'authentiques poussées de SEP (fluctuation de symptômes, aggravation neurologique non liée à une poussée mais dans un contexte d'épine irritative, symptômes neurologiques non centraux...).

Étant donné le délai d'action de l'OCRELIZUMAB (anti-CD20), pour l'analyse statistique, les données des six premiers mois suivant l'initiation du traitement. En effet, l'efficacité clinique des anti-CD20 ne se manifeste généralement qu'après plusieurs mois, le temps nécessaire pour que la déplétion lymphocytaire B entraîne une suppression significative de l'activité inflammatoire. Ainsi, les poussées survenant dans cette période initiale reflètent plus probablement l'activité résiduelle de la maladie non ou mal traitée, plutôt d'un manque d'efficacité de l'Ocrelizumab.

Par conséquent, inclure ces événements dans l'analyse pourrait biaiser les résultats en surestimant artificiellement le taux de poussée dans la catégorie d'intervalle inférieur à 6 mois.

Le protocole d'IRM comprenait une IRM cérébrale avec au moins un 3D flair et une séquence de diffusion et une IRM médullaire avec une séquence T2 ou un STIR sagittal pan-médullaire, l'injection de gadolinium a été réalisée à l'appréciation du neurologue.

En ce qui concerne l'activité radiologique, seules les lésions nouvellement apparues par rapport à l'IRM de référence ont été prises en compte. Cette IRM de Référence (IRMref) est

définie comme la première IRM réalisée après le début du traitement par Ocrelizumab, servant de point de comparaison standardisé pour détecter toute activité inflammatoire ultérieure.

L'activité inflammatoire étant donc définie comme l'apparition d'une nouvelle lésion T2 ou flair ou une nouvelle lésion réhaussée par rapport à l'IRMref.

4.3 L'analyse des données

Afin d'étudier l'impact de l'intervalle entre deux perfusions d'Ocrelizumab sur le risque de reprise de l'activité inflammatoire, les neurologues ont défini quatre catégories d'intervalle :

- inférieur ou égale à 6 mois,
- entre 6 et 12 mois,
- entre 12 et 18 mois,
- supérieur à 18 mois.

Pour chaque patient et pour chaque intervalle, la survenue d'une poussée a été identifiée pour permettre de calculer un Taux Annualisé de Poussée (TAP) par intervalle. L'effet de la durée de l'intervalle entre les cures a été évalué en comparant les différents TAP à l'aide d'un modèle de régression linéaire multivariée. Ce modèle incluait comme variables explicatives : la catégorie d'intervalle, l'âge, le sexe, la durée de la maladie, le type de traitement antérieur ainsi que la présence d'une activité de la maladie au début du traitement par Ocrelizumab.

4.4 Les données d'efficacité

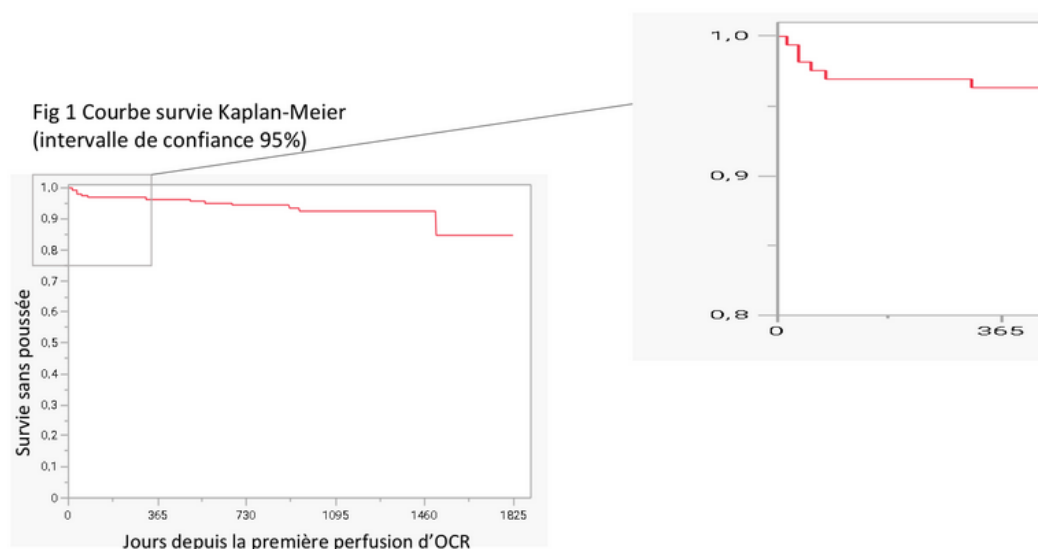


Figure 26 : Courbe survie Kaplan-Meier (intervalle de confiance 95%)

Cette courbe de survie Kaplan-Meier montre la proportion cumulative de patients restés sans poussée depuis l'initiation du traitement par OCRELIZUMAB. Le temps est exprimé en jours depuis la première perfusion. La courbe permet d'évaluer la dynamique de contrôle de l'activité clinique au fil du temps. Le zoom sur la première année permet de voir qu'une proportion importante des poussées est survenue pendant les 6 premiers mois. En effet, 12 poussées ont été référencées durant la période étudiée dont 7 poussées chez 7 patients survenues après les 6 mois suivant l'initiation.

Après l'initiation du traitement, il y a eu 508 IRM réalisées en moyenne chez 163 patients soit un taux annualisé d'IRM réalisée de 1,1, soit environ une IRM par an. En excluant les IRMref, il y a eu 345 IRM réalisées dont 12 IRM actives chez 11 patients.

Nous avons retrouvé des résultats proches de l'étude OPERA évaluant l'efficacité de l'Ocrelizumab administré tous les 6 mois. En effet, dans l'étude OPERA, le pourcentage de patients libres de poussée entre 6 mois et 2 ans (fin de la période de suivi de l'étude) était de 84,4%. Dans notre étude, entre 6 mois et la fin de la période de suivi, le pourcentage de patients libres de poussée était de 95,8%.

Concernant l'activité radiologique, dans l'étude OPERA le pourcentage de patients libres d'activité radiologique entre 6 mois et 2 ans était de 92,7%.

Dans notre étude, entre l'IRMref et la fin de la période de suivi, le pourcentage de patients libres d'activité radiologique était de 93,5%.

4.5 L'activité en fonction de l'intervalle de cure

Il n'a pas été observé de différence significative du taux annualisé de poussées moyen entre les différentes catégories d'intervalle ($p= 0,8$), y compris après ajustement pour plusieurs covariables telles que l'âge, le sexe, la durée de la maladie, le type de traitement antérieur et la présence d'une activité de la maladie (clinique ou radiologique) au moment de l'initiation du traitement (Tableau 4 et figure 27).

	Intervalle inférieur ou égale à 6 mois	Intervalle 6 à 12 mois	Intervalle 12 à 18 mois	Intervalle supérieur à 18 mois	
Nombre de patients	32	76	109	76	
Nombre d'intervalles	32	112	171	85	
Patients-années	12,38	88,42	207,55	159,91	
TAP moyen	0	0,0094	0,014	0,018	$p=0,8^*$

Tableau 4 : Tableau montrant la moyenne de jours entre chaque cycle d'Ocrelizumab et le nombre de personnes par tranche sur l'étude réalisée au CHU de la Timone.

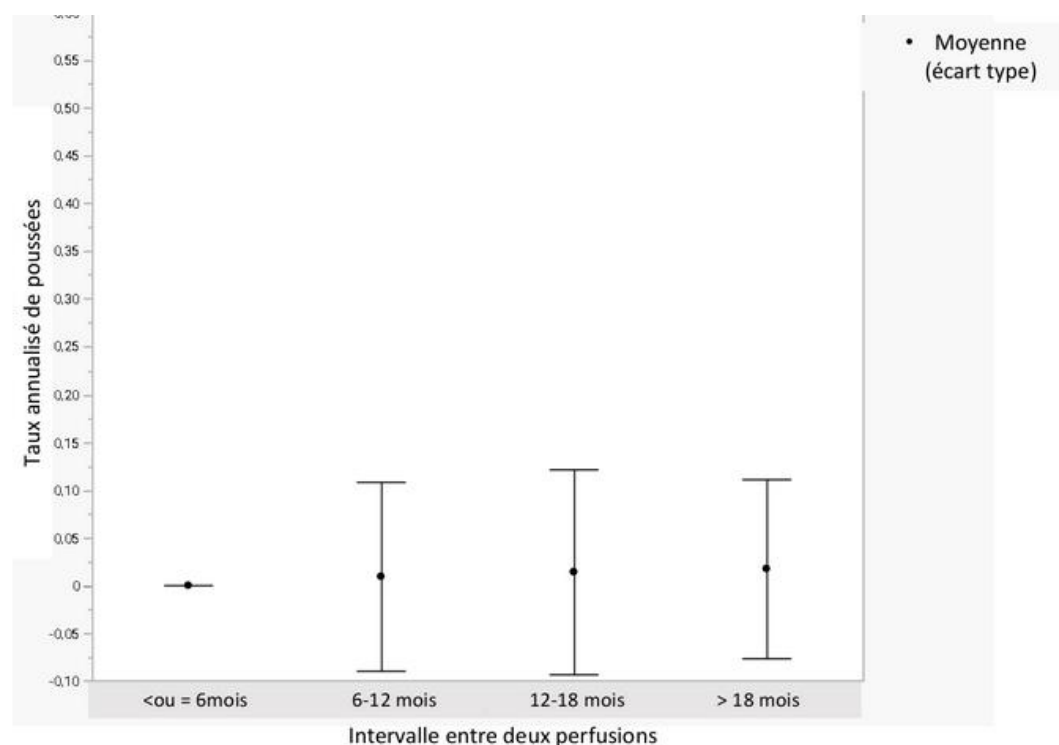


Figure 27 : Taux annualisé de poussées moyen en fonction catégorie d'intervalle

Ce graphique montre qu'il n'y a pas de différence significative entre les différentes catégories d'intervalle après ajustement pour l'âge, le sexe, la durée de la maladie, le type de traitement antérieur et la présence d'une activité de la maladie (clinique ou radiologique) au moment de l'initiation du traitement.

5. L'impact économique au CHU de la Timone

5.1 La réduction du nombre de cycles d'Ocrelizumab

Durant la période de cette étude, 467 cycles d'Ocrelizumab ont été réalisés. Un cycle correspond à deux doses de 300mg d'Ocrelizumab. Sur les 163 patients observés, s'ils avaient suivi un schéma posologique classique à raison d'une cure tous les six mois, il y aurait dû avoir 1109 cycles d'Ocrelizumab ce qui réalise une économie de 643 cures.

5.2 L'économie sur les cures engendrées

Le prix de l'Ocrelizumab a varié sur la période étudiée, passant d'environ 5425 euros à environ 5125 euros le 1^{er} mars 2024. En moyenne, le prix de 300mg d'Ocrelizumab durant l'étude a été de 5420 euros.

Pour les 163 patients suivis pendant en moyenne 2,9 ans, 467 cures d'OCRELIZUMAB 600mg ont été réalisées (l'induction consistait en 2 cures de 300 mg, puis 600mg pour les retraitements). Le nombre théorique de cure de 600mg en cas d'administration tous les 6 mois auraient été de 1109, 83. Ce qui correspond à un cout réel de 5 062 280 euros et un cout théorique de 12 030 557, 2 euros.

Cela représente une économie de 6 968 27,2 euros pour le traitement de 163 patients sur une durée moyenne de 2,9 ans, soit une économie moyenne par patient et par an de 14 741,4 euros.

D'après les données de la cohorte OFSEP (Observatoire Français de la Sclérose en Plaques), au 8 décembre 2024, 18,1 % des patients atteints de SEP-RR recevaient un traitement de haute efficacité par Ocrelizumab bien que le nombre total de patients sous Ocrelizumab en France ne soit pas précisé dans cette source, il est possible d'estimer que plusieurs milliers de patients bénéficient de ce traitement.

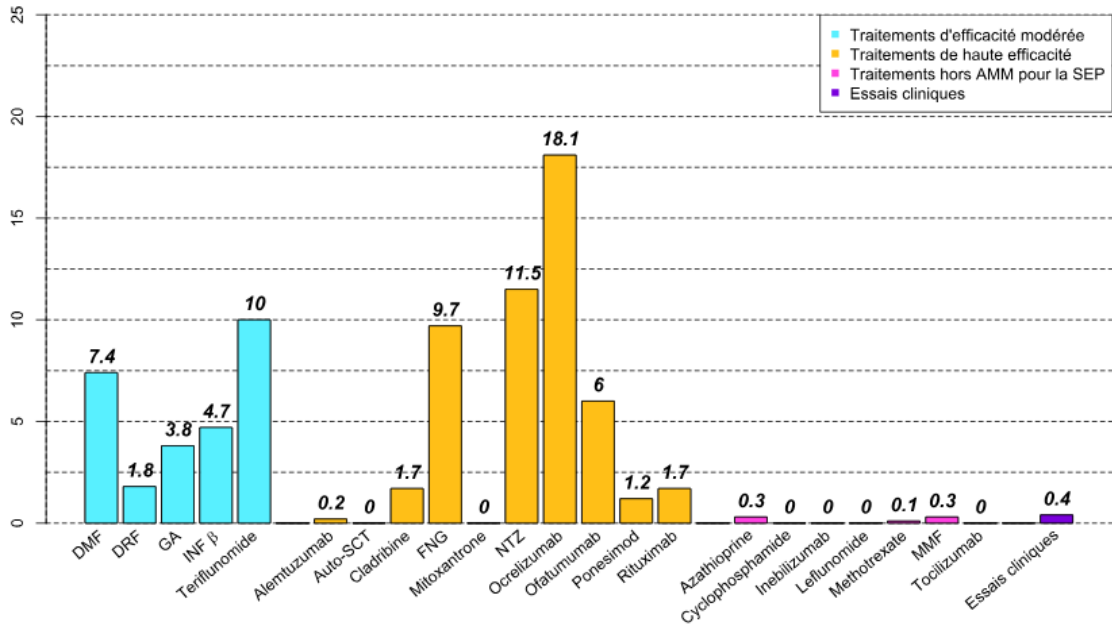


Figure 28 : Répartition des traitements de fonds en cours chez les patients atteints de SEP-RR à partir de la cohorte de l'OFSEP le 8 décembre 2024

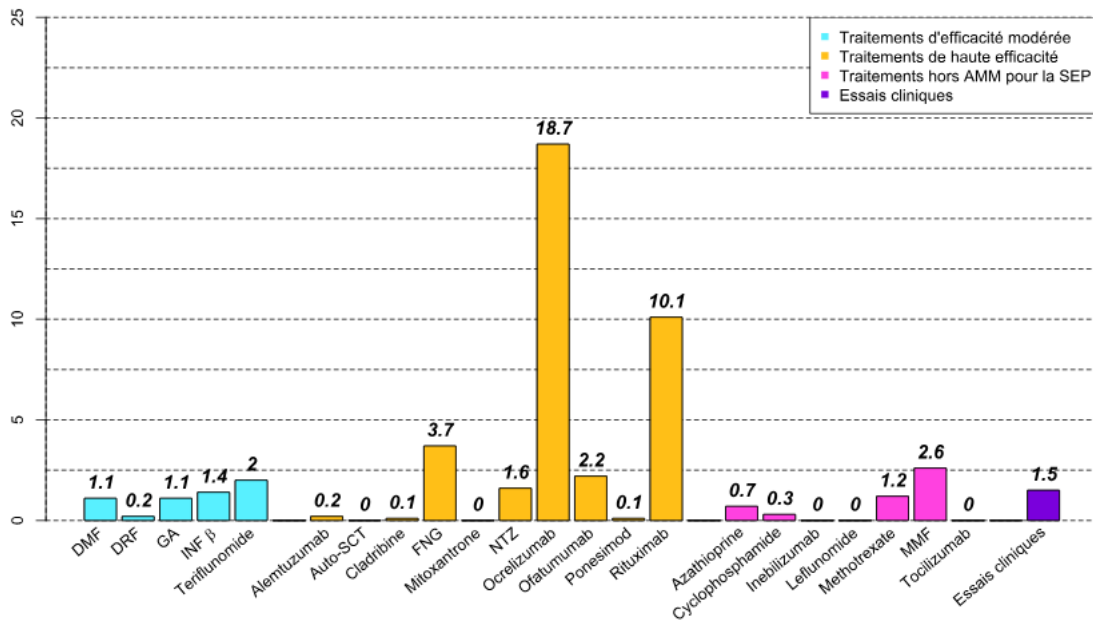


Figure 29 : Répartition des traitements de fonds en cours chez les patients atteints de SEP-SP à partir de la cohorte de l'OFSEP le 8 décembre 2024

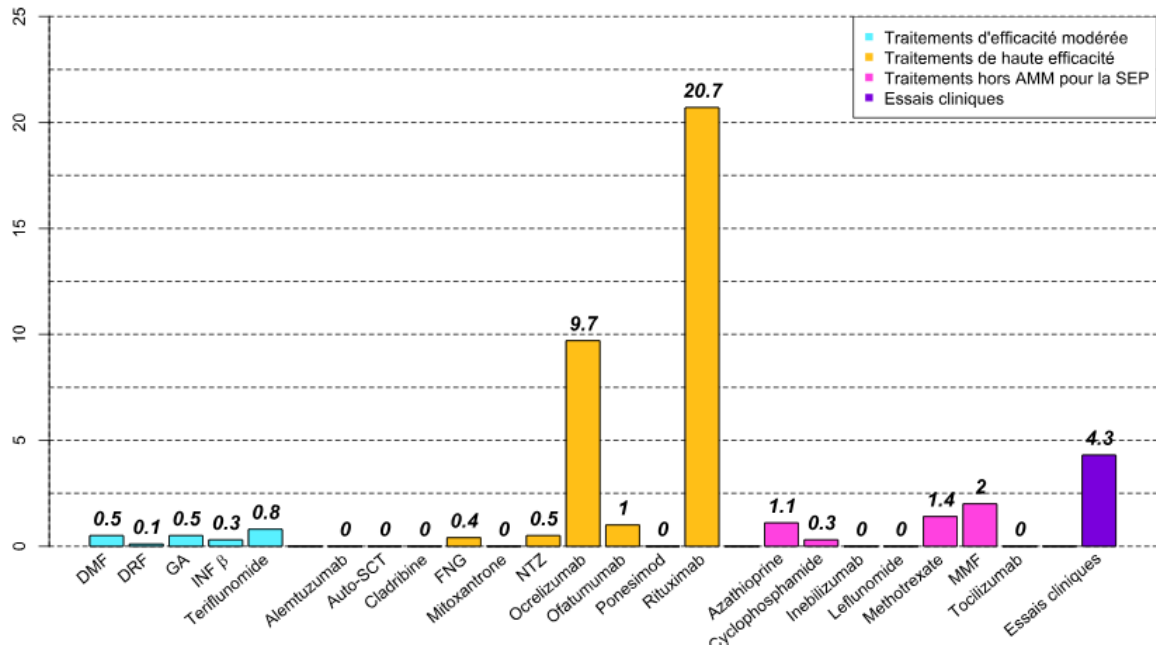


Figure 30 : Répartition des traitements de fonds en cours chez les patients atteints de SEP-PP à partir de la cohorte de l'OFSEP le 8 décembre 2024

- 18,1 % de 23 081 patients pour la SEP-RR correspond à 4178 patients sous Ocrelizumab.
- 18,7 % de 5 263 patients pour la SEP-SP correspond à 984 patients sous Ocrelizumab.
- 9,7 % de 2 764 patients pour la SEP-PP correspond à 268 patients sous Ocrelizumab.

En totalisant ces chiffres, on obtient environ 5430 patients sous Ocrelizumab.(11) Bien que l'étude comprenne 74 713 patients, il est estimé qu'il y aurait environ 130 000 personnes atteintes de SEP en France.(143) Toutefois, cette étude semble inclure tous les services de neurologie de la métropole et des DOM-TOM. De plus, l'Ocrelizumab étant uniquement prescrit à l'hôpital, il n'y a donc pas de traitements par Ocrelizumab en dehors de ces établissements.

En extrapolant les données d'économie observées dans notre étude à l'échelle nationale sur les 5430 patients traités par Ocrelizumab, cela correspondrait donc à une économie de 80 045 802 euros par an. (11)

Ce nombre est une estimation mais il permet de s'imaginer les économies considérables que peut engendrer indirectement l'espace de cure.

5.3 La réduction du coût non médicamenteux en cas d'espacement des cures

L'Ocrelizumab, comme tout traitement, peut entraîner des effets secondaires bien que la plupart soient gérés efficacement, ils génèrent des coûts supplémentaires tant pour les patients que pour les hôpitaux. En espaçant les perfusions, les économies générées par la réduction des effets secondaires peuvent être importantes.

De plus, L'espacement des cures d'Ocrelizumab ne constitue pas seulement une stratégie de réduction des coûts médicamenteux, mais il engendre également un impact organisationnel significatif au sein des établissements hospitaliers, en particulier dans les services de neurologie et les hôpitaux de jour. Cette approche permet réaliser une économie financière et de temps des ressources humaines et matérielles.

Chaque administration mobilise une place à l'hôpital de jour pendant plusieurs heures, ce qui représente une contrainte en termes de capacité d'accueil. En espaçant les cures, on diminue mécaniquement le nombre de séances nécessaires par patient, ce qui permet de traiter plus de patients. Cela participe à améliorer la fluidité du parcours de soin.

Chaque cure d'Ocrelizumab requiert une surveillance infirmière rapprochée et une évaluation médicale préalable, ce qui mobilise des professionnels de santé pendant plusieurs heures. Cela représente une opportunité de meilleure gestion du temps infirmier, de prévention de l'épuisement professionnel et d'amélioration de la qualité des soins.

Chaque perfusion implique l'utilisation de matériel à usage unique (perfuseur, cathéter, seringues, solutés, etc.) ainsi que l'occupation d'un fauteuil, d'un lit ou d'un box pendant plusieurs heures. L'espacement des cures permet une réduction directe de la consommation de ces consommables. Cela a un impact environnemental et budgétaire non négligeable, d'autant plus dans un contexte hospitalier marqué par des contraintes logistiques et écologiques croissantes.

5.4 Les Limites et perspectives

Bien que les résultats préliminaires sur l'espacement des cures d'Ocrelizumab soient encourageants, plusieurs limites méthodologiques et cliniques doivent être considérées. Tout d'abord, la forte hétérogénéité interindividuelle observée dans la réponse au traitement souligne la nécessité d'une approche thérapeutique individualisée. L'espacement des cures peut ne pas convenir à tout le monde, surtout pour ceux qui ont des formes plus graves ou qui répondent moins bien aux traitements.

Par ailleurs, les données disponibles manquent encore de recul pour permettre une évaluation robuste des effets à long terme, en particulier en ce qui concerne l'impact potentiel sur la progression du handicap neurologique. Un suivi longitudinal étendu est donc indispensable pour valider la sécurité et l'efficacité durable de cette approche

À l'avenir, plusieurs axes de recherche pourraient être explorés pour optimiser cette stratégie. L'identification de biomarqueurs prédictifs de la réponse au traitement et de la reprise d'activité sous anti-CD20 pourrait permettre une approche personnalisée de l'espacement des cures. Une autre direction serait d'étudier l'espacement des cures chez des sous-groupes spécifiques, en fonction de l'ancienneté de la maladie, du niveau d'activité inflammatoire antérieur.

Conclusion

La SEP est une maladie auto-immune chronique du SNC touchant environ 130 000 personnes en France. C'est une maladie planétaire avec près de 2,8 millions de personnes atteintes. Elle touche une population jeune, entre 25 à 35 ans pour le diagnostic, et a une prédominance féminine avec un ratio de 3 femmes pour 1 homme. Il existe une prévalence supérieure dans les pays « industrialisés » due à un meilleur accès aux moyens de diagnostic mais aussi à des facteurs environnementaux. (10)

Malgré des avancées considérables en neuro-imagerie, en biologie moléculaire et en immunologie, l'étiologie de la SEP reste encore incomplètement élucidée. Il est admis qu'un terrain génétique prédisposant combiné à des facteurs environnementaux (infections virales, déficit en vitamine D, tabagisme, etc.) joue un rôle déterminant dans le déclenchement de la maladie. Toutefois, en l'absence de biomarqueurs spécifiques et de méthode de prévention validée, la prise en charge repose encore essentiellement sur le traitement des symptômes, la gestion des poussées, la prévention des rechutes et de la progression du handicap. (1)

Cette pathologie se caractérise par une destruction des gaines de myéline situées dans le SNC par les cellules immunitaires de l'organisme lui-même. En effet, des LT auto-réactifs passent la BHE, ciblent la myéline et provoquent une cascade inflammatoire localisée appelée « poussée inflammatoire ». Une démyélinisation consécutive à ce processus engendre une perte de conduction de l'influx nerveux et donne lieu aux symptômes plus ou moins irréversibles. Ces atteintes laissent place à des lésions visibles à l'IRM. (37) Il est possible d'avoir aussi, dans certaines formes de SEP, une progression du handicap et des symptômes des patients malgré l'absence de poussées inflammatoires : c'est le cas dans la SEP dite progressive. Elle est beaucoup invalidante pour le patient et plus dure à prendre en charge.

Les symptômes, étant peu spécifiques et très variés, retardent souvent le diagnostic. En effet, ils peuvent se manifester par des troubles moteurs, des troubles sensitifs, des troubles visuels, des troubles digestifs et urinaires, des troubles cognitifs, des douleurs chroniques ou encore de la fatigue. De plus, les critères de McDonald exigent une dissémination temporelle et spatiale des lésions visibles aux IRM médullaire et cérébrale. Par conséquent, le diagnostic de la SEP met du temps à être établi. (49)

Lors des crises, des bolus de corticoïdes sont utilisés pour faire disparaître rapidement l'inflammation et éviter les séquelles. (84) L'objectif des traitements est d'éviter la rechute de ces poussées et c'est pourquoi le traitement de fond est au cœur de la prise en charge. Depuis une dizaine d'années, les nouvelles molécules sur le marché sont des molécules à haute

efficacité. (83) L'Ocrelizumab fait partie de ces traitements innovants qui améliorent la qualité de vie des patients atteints de SEP-RR.

Sa posologie, à raison d'une cure de rappel tous les six mois, et sa très haute efficacité font de l'Ocrelizumab un traitement de plus en plus utilisé chez les patients. Or son utilisation selon un rythme d'administration standard tous les 6 mois est associé à un risque infectieux élevé. Cet anticorps monoclonal vise les marqueurs CD20 visibles sur les LB CD20 et provoque la destruction des LB. (144) C'est pourquoi les patients sous anti-CD20 doivent être à jour de leurs vaccinations et être suivi régulièrement pour éviter des complications d'origine infectieuse. (145)

Les deux principaux mécanismes explicatifs de ce surrisque infectieux sont notamment la lymphopénie B prolongée et l'hypogammaglobulinémie.

Plusieurs données suggèrent une efficacité des anti CD20 prolongée au delà de 6 mois, même après repopulation lymphocytaire B. Notamment les données des études de phase II sur le Rituximab et l'Ocrelizumab par la suite, plusieurs études observationnelles ont confirmé ces résultats. Devant ces résultats d'efficacité prolongée et dans le but de diminuer le risque infectieux, le service des MICeM du CHU de la Timone a décidé d'appliquer un protocole d'administration espacé des cures d'anti CD20 à condition d'un suivi plus régulier des patients et de la réalisation d'un typage des LB afin de décider de la nécessité d'une cure de rappel. (135) (136)

L'article « Extended-interval dosing of rituximab/ocrelizumab is associated with a reduced decrease in IgG levels in multiple sclerosis » plaide en faveur d'une diminution des risques d'infection grâce à l'espacement de cure. (138)

Cette diminution du nombre de cures engendre des économies directes sur le prix des cures. En effet, on estime une économie de 6 968 272 euros dans le service des MICeM au CHU de la Timone, seulement sur 163 de leurs patients suivis en moyenne 2,9 ans sur une période de mai 2019 à mai 2024. De plus les données d'efficacité sur l'activité inflammatoire sont rassurantes par rapport aux données de phase III sur l'Ocrelizumab administré tous les 6 mois. (136) L'Ocrelizumab est un médicament répandu dans la France. En cas d'utilisation à plus large échelle d'un protocole d'espacement des cures, les économies générées pourraient être colossales. De plus, le coût d'une injection d'une MO ne se réduit pas seulement au prix du médicament mais à toutes les charges qui s'y ajoutent comme le personnel, la restauration, l'administration, les frais de gestion, le transport, etc. D'autre part, en réduisant les risques d'infections graves, les hospitalisations longues et lourdes sont évitées ce qui réduit aussi le coût total de prise en charge. (138)

Avant l'obtention de l'AMM de l'Ocrelizumab pour le traitement de la SEP, le Rituximab constituait une alternative thérapeutique hors AMM fréquemment utilisée. Au sein du service des MICeM du CHU de la Timone, les neurologues ont choisi de maintenir les patients ayant été traités antérieurement par Rituximab et présentant une bonne tolérance au traitement (Annexe 5).

Toutefois, depuis l'obtention de l'AMM de l'Ocrelizumab, la quasi-totalité des nouvelles initiations de traitement anti-CD20 a été réalisée avec ce dernier. Durant mon stage, j'ai conduit une estimation des économies potentielles qui auraient pu être réalisées si l'ensemble des injections d'Ocrelizumab avait été substitué par du Rituximab.

Les schémas posologiques des deux molécules sont similaires : deux doses d'induction administrées à 15 jours d'intervalle, suivies de cures d'entretien tous les six mois. Le coût d'un flacon de 500 mg de Rituximab est d'environ 350 €, soit environ 15 fois moins élevé que celui de l'Ocrelizumab.

Estimation des coûts dans l'hypothèse d'un remplacement total de l'Ocrelizumab par le Rituximab :

- Nombre de cures d'Ocrelizumab sur la période étudiée : 467
- Coût unitaire d'une cure de Rituximab (2 flacons de 500 mg) : 700 €
- Coût total estimé avec le Rituximab : $467 \times 700 \text{ €} = 326\,900 \text{ €}$
- Coût total observé avec l'Ocrelizumab : 5 062 280 €
- Économie potentielle : environ 4,7 millions d'euros

En Suède par exemple, pays pionnier dans l'utilisation des anti CD20 dans la SEP, les politiques de santé ont favorisé l'utilisation du rituximab par rapport à l'Ocrelizumab, notamment pour des raisons économiques, en l'absence de différences cliniquement significatives démontrées entre les deux traitements. L'anti CD20 le plus utilisé dans le traitement de la SEP en Suède est le Rituximab malgré une utilisation hors-AMM.

De plus, de nombreuses études ont prouvé l'efficacité du Rituximab dans la prise en charge de la SEP. Alors pourquoi le Rituximab ne possède pas l'AMM pour la SEP ?

La demande d'AMM dans une indication doit être soumise par le laboratoire elle-même auprès des autorités de santé français et il doit faire de nombreuses études afin de prouver son efficacité et sa tolérance. Or ces essais cliniques sont très coûteux et souvent très longs, c'est pourquoi au début les nouvelles molécules coutent très cher car le laboratoire doit rembourser ses investissements et faire des profits par la suite. Actuellement, le flacon de Rituximab est à

350 euros et même s'il obtient l'AMM pour l'indication de SEP, son prix ne changera pas. Cet aspect économique semble un frein pour le laboratoire. Peut-être faudrait-il faciliter l'obtention de l'AMM si le médicament a longtemps été utilisé en hors AMM dans une indication et qu'il a montré son efficacité et sa sécurité d'emploi ?

En conclusion, l'espacement des administrations d'Ocrelizumab, lorsqu'il repose sur un suivi rigoureux et une évaluation individualisée, constitue une option thérapeutique pertinente dans le cadre de la prise en charge chronique de la SEP. Cette approche reflète l'évolution vers une médecine de précision, fondée sur l'adaptation des schémas thérapeutiques au profil immunologique et clinique de chaque patient. Dans une logique d'optimisation du rapport bénéfique/risque et de maîtrise des coûts, cette stratégie apparaît en adéquation avec les objectifs actuels de santé publique.

Bibliographie

1. Fondation pour la Recherche Médicale (FRM) [Internet]. [cité 23 avr 2025]. Sclérose en Plaques (SEP) : Comprendre la Maladie. Disponible sur: <https://www.frm.org/fr/maladies/recherches-maladies-neurologiques/sclerose-en-plaques/focus-sclerose-en-plaques>
2. Inserm [Internet]. [cité 19 sept 2024]. Sclérose en plaques (SEP) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/sclerose-en-plaques-sep/>
3. TOP 10 des actus scientifiques et médicales sur la SEP en 2024 - Fondation France France Sclérose en plaques [Internet]. [cité 12 avr 2025]. Disponible sur: https://www.arsep.org/fr/actualites/top_10_des_actus_scientifiques_et_medicales_sur_la_sep_en_2024.html
4. Fiche info - OCREVUS 300 mg, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 avr 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66127361>
5. <https://www.fondation-charcot.org/sites/default/files/books/frch1.pdf> [Internet]. [cité 11 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.fondation-charcot.org/sites/default/files/books/frch1.pdf>
6. Histoire de la sclérose en plaques | Sep Ensemble [Internet]. [cité 31 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.sep-ensemble.fr/la-sep-c-est-quoi/histoire-sep>
7. L'imagerie par résonance magnétique - Regards sur l'histoire de l'imagerie médicale - Dossiers - Ressources en ligne - Ressources - Bibliothèque - Lieux ressources - Au programme - Cité des sciences et de l'industrie [Internet]. [cité 11 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.cite-sciences.fr/fr/au-programme/lieux-ressources/bibliotheque/ressources/ressources-en-ligne/dossiers/regards-sur-lhistoire-de-limagerie-medicale/limagerie-par-resonance-magnetique>
8. Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/10/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf>
9. Collaborators G 2016 MS. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology* [Internet]. mars 2019 [cité 31 oct 2024];18(3):269. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6372756/>
10. Sclérose en plaques – Définition, mécanismes et chiffres clés - France Sclérose en plaques [Internet]. [cité 6 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.france-sclerose-en-plaques.org/fr/definition-et-chiffres-cles/>
11. OFSEP - La cohorte [Internet]. [cité 25 mars 2025]. Disponible sur: https://www.ofsep.org/fr/9-la-cohorte?utm_source=chatgpt.com

12. Sclérose en Plaques et génétique | Ligue française contre la sclérose en plaques [Internet]. [cité 19 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ligue-sclerose.fr/La-SEP/Sclerose-en-Plaques-et-genetique>
13. Axisa PP, Hafler DA. Multiple Sclerosis: genetics, biomarkers, treatments. Current opinion in neurology [Internet]. juin 2016 [cité 31 oct 2024];29(3):345. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7882195/>
14. <https://www.fondation-charcot.org/sites/default/files/books/frch5-chapitre-livre-sclerose-en-plaque-charcot.pdf> [Internet]. [cité 17 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.fondation-charcot.org/sites/default/files/books/frch5-chapitre-livre-sclerose-en-plaque-charcot.pdf>
15. Liu B, Shao Y, Fu R. Current research status of HLA in immune-related diseases. Immun Inflamm Dis [Internet]. 3 mars 2021 [cité 11 mars 2025];9(2):340-50. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8127548/>
16. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 17 déc 2024]. Système de l'Human Leukocyte Antigen (HLA) - Immunologie; troubles allergiques. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/biologie-du-système-immunitaire/système-de-l-human-leukocyte-antigen-hla>
17. Liu R, Du S, Zhao L, Jain S, Sahay K, Rizvanov A, et al. Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target. Front Immunol. 2022;13:996469.
18. Zhou W, Graner M, Paucek P, Beseler C, Boisen M, Bubak A, et al. Multiple sclerosis plasma IgG aggregates induce complement-dependent neuronal apoptosis. Cell Death Dis [Internet]. 8 avr 2023 [cité 18 déc 2024];14(4):254. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10082781/>
19. Martinsen V, Kursula P. Multiple sclerosis and myelin basic protein: insights into protein disorder and disease. Amino Acids. janv 2022;54(1):99-109.
20. Bach JF. Revisiting the Hygiene Hypothesis in the Context of Autoimmunity. Front Immunol [Internet]. 28 janv 2021 [cité 30 déc 2024];11:615192. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7876226/>
21. APMnews - Des oeufs de vers parasites pour traiter la SEP ? [Internet]. [cité 6 mai 2025]. Disponible sur: https://www.apmnews.com/freestory/10/225566/des-oeufs-de-vers-parasites-pour-traiter-la-sep-?utm_source=chatgpt.com
22. Dixit A, Tanaka A, Greer JM, Donnelly S. Novel Therapeutics for Multiple Sclerosis Designed by Parasitic Worms. Int J Mol Sci [Internet]. 13 oct 2017 [cité 30 déc 2024];18(10):2141. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5666823/>
23. Alfredsson L, Olsson T. Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med [Internet]. avr 2019 [cité 30 déc 2024];9(4):a028944. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6444694/>
24. Lucas RM, Byrne SN, Correale J, Ilschner S, Hart PH. Ultraviolet Radiation, Vitamin D and Multiple Sclerosis. Neurodegenerative Disease Management [Internet]. 1 oct 2015 [cité 30 déc 2024];5(5):413-24. Disponible sur: <https://doi.org/10.2217/nmt.15.33>

25. Mahmoud I, Aissi M, Younes S, Frih Ayed M. Surpoids et obésité : facteurs de risque de la sclérose en plaques. *Annales d'Endocrinologie* [Internet]. 1 sept 2015 [cité 12 avr 2025];76(4):398. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003426615004497>
26. Correale J, Marrodan M. Multiple sclerosis and obesity: The role of adipokines. *Front Immunol* [Internet]. 15 nov 2022 [cité 30 déc 2024];13:1038393. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9705772/>
27. Le neurone - Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC) [Internet]. [cité 18 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.frcneurodon.org/comprendre-le-cerveau/a-la-decouverte-du-cerveau/le-neurone/>
28. Clinique M. Ma Clinique : L'information médicale par des professionnels de la santé. 2024 [cité 12 mars 2025]. Une étude sur les cellules souches identifie les contributions gliales uniques à la sclérose en plaques. Disponible sur: <https://ma-clinique.fr/une-etude-sur-les-cellules-souches-identifie-les-contributions-gliales-uniques-a-la-sclerose-en-plaques>
29. Hemonnot-Girard AL, Haim LB, Escartin C, Hirbec H. De nouvelles techniques pour dévoiler le rôle des cellules gliales du cerveau. *Med Sci (Paris)* [Internet]. 1 janv 2021 [cité 11 févr 2025];37(1):59-67. Disponible sur: <https://www.medecinesciences.org/articles/medsci/abs/2021/01/msc200161/msc200161.html>
30. Theophanous S, Sargiannidou I, Kleopa KA. Glial Cells as Key Regulators in Neuroinflammatory Mechanisms Associated with Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 4 sept 2024 [cité 11 févr 2025];25(17):9588. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11395575/>
31. Stadelmann C, Timmler S, Barrantes-Freer A, Simons M. Myelin in the Central Nervous System: Structure, Function, and Pathology. *Physiological Reviews* [Internet]. juill 2019 [cité 11 févr 2025];99(3):1381-431. Disponible sur: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00031.2018>
32. Sá MJ. Physiopathology of symptoms and signs in multiple sclerosis. *Arq Neuro-Psiquiatr* [Internet]. sept 2012 [cité 14 janv 2025];70:733-40. Disponible sur: <https://www.scielo.br/j/anp/a/VdWDnT9mNnGd3XQ5ZM3VkJm/?lang=en>
33. Le phénomène de remyélinisation dans la sclérose en plaques – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 19 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-phenomene-de-remyelination-dans-la-sclerose-en-plaques/>
34. Christogianni A, Bibb R, Davis SL, Jay O, Barnett M, Evangelou N, et al. Temperature sensitivity in multiple sclerosis: An overview of its impact on sensory and cognitive symptoms. *Temperature (Austin)* [Internet]. 5 sept 2018 [cité 14 janv 2025];5(3):208-23. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6205043/>
35. Cunniffe N, Coles A. Promoting remyelination in multiple sclerosis. *J Neurol* [Internet]. 2021 [cité 19 mars 2025];268(1):30-44. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7815564/>

36. Ksiazek-Winiarek DJ, Szpakowski P, Glabinski A. Neural Plasticity in Multiple Sclerosis: The Functional and Molecular Background. *Neural Plast* [Internet]. 2015 [cité 19 mars 2025];2015:307175. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4503575/>
37. Sá MJ. Physiopathology of symptoms and signs in multiple sclerosis. *Arq Neuro-Psiquiatr* [Internet]. sept 2012 [cité 11 févr 2025];70:733-40. Disponible sur: <https://www.scielo.br/j/anp/a/VdWDnT9mNnGd3XQ5ZM3VkJm/?lang=en>
38. Réparer les synapses pour combattre la sclérose en plaques - Médias - UNIGE [Internet]. 2021 [cité 19 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.unige.ch/medias/2021/reparer-les-synapses-pour-combattre-la-sclerose-en-plaques>
39. Beliën J, Goris A, Matthys P. Natural Killer Cells in Multiple Sclerosis: Entering the Stage. *Front Immunol* [Internet]. 6 avr 2022 [cité 19 mars 2025];13:869447. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9019710/>
40. Costanza M, Colombo MP, Pedotti R. Mast Cells in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis and Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 16 nov 2012 [cité 19 mars 2025];13(11):15107-25. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3509630/>
41. Woodberry T, Bouffler SE, Wilson AS, Buckland RL, Brüstle A. The Emerging Role of Neutrophil Granulocytes in Multiple Sclerosis. *J Clin Med* [Internet]. 3 déc 2018 [cité 19 mars 2025];7(12):511. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6306801/>
42. Nally FK, De Santi C, McCoy CE. Nanomodulation of Macrophages in Multiple Sclerosis. *Cells* [Internet]. 5 juin 2019 [cité 19 mars 2025];8(6):543. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6628349/>
43. van Langelaar J, Rijvers L, Smolders J, van Luijn MM. B and T Cells Driving Multiple Sclerosis: Identity, Mechanisms and Potential Triggers. *Front Immunol* [Internet]. 8 mai 2020 [cité 21 janv 2025];11:760. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7225320/>
44. Liu R, Du S, Zhao L, Jain S, Sahay K, Rizvanov A, et al. Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target. *Front Immunol* [Internet]. 23 sept 2022 [cité 21 janv 2025];13:996469. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9539795/>
45. Jelcic I, Al Nimer F, Wang J, Lentsch V, Planas R, Jelcic I, et al. Memory B Cells Activate Brain-Homing, Autoreactive CD4+ T Cells in Multiple Sclerosis. *Cell* [Internet]. 20 sept 2018 [cité 21 janv 2025];175(1):85-100.e23. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6191934/>
46. Raphael I, Nalawade S, Eagar TN, Forsthuber TG. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. *Cytokine* [Internet]. juill 2015 [cité 11 févr 2025];74(1):5-17. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4416069/>
47. Passos GRD, Sato DK, Becker J, Fujihara K. Th17 Cells Pathways in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Pathophysiological and Therapeutic

- Implications. Mediators Inflamm [Internet]. 2016 [cité 19 mars 2025];2016:5314541. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4749822/>
48. Roche | Formes de sclérose en plaques : quelles sont les similarités et les différences ? [Internet]. [cité 3 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.roche.fr/articles/sep-differences-recurrente-remittente-primaire-progressive>
 49. Vukusic PS. Nouvelle classification évolutive_2017.02.07.
 50. Pike SC, Gilli F, Pachner AR. The CXCL13 Index as a Predictive Biomarker for Activity in Clinically Isolated Syndrome. *Int J Mol Sci* [Internet]. 4 juill 2023 [cité 18 févr 2025];24(13):11050. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10341709/>
 51. Masson E. EM-Consulte. [cité 11 févr 2025]. Syndrome radiologique isolé. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1267655/syndrome-radiologique-isole>
 52. 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 Neurol* [Internet]. 25 mars 2014 [cité 16 avr 2025];14:58. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3986942/>
 53. Halabchi F, Alizadeh Z, Sahraian MA, Abolhasani M. Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations. *BMC Neurol* [Internet]. 16 sept 2017 [cité 11 févr 2025];17:185. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5602953/>
 54. Marquer A, Barbieri G, Pérennou D. The assessment and treatment of postural disorders in cerebellar ataxia: A systematic review. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* [Internet]. 1 mars 2014 [cité 26 mars 2025];57(2):67-78. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877065714000037>
 55. Masson E. EM-Consulte. [cité 18 févr 2025]. Mode d'entrée sensitif au cours de la sclérose en plaques : source de retard diagnostique. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1581046/article/mode-d-entree-sensitif-au-cours-de-la-sclerose-en->
 56. Wilhelm H, Schabet M. The Diagnosis and Treatment of Optic Neuritis. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. sept 2015 [cité 18 févr 2025];112(37):616-26. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4581115/>
 57. Troubles visuels et sclérose en plaques | Sep Ensemble [Internet]. [cité 18 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.sep-ensemble.fr/symptomes-diagnostic/sep-symptomes-troubles-visuels>
 58. Brochet B. Les troubles cognitifs de la sclérose en plaques. *Neurologie.com* [Internet]. 1 mars 2010 [cité 10 avr 2025];2(3):75-7. Disponible sur: https://www.jle.com/fr/revues/nro/e-docs/les_troubles_cognitifs_de_la_sclerose_en_plaques_284412/article.phtml?tab=texte
 59. Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, Geurts JGG. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol* [Internet]. oct 2020 [cité 18 févr 2025];19(10):860-71. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10011205/>

60. MS-in-focus-22-Cognition-French.pdf [Internet]. [cité 10 avr 2025]. Disponible sur: https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/MS-in-focus-22-Cognition-French.pdf?utm_source=chatgpt.com
61. Lebrun C, Cohen M. Dépression et sclérose en plaques. *Revue Neurologique* [Internet]. mars 2009 [cité 10 avr 2025];165:S156-62. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0035378709721289>
62. Bjedov B, Vidrih B, Tudor KI. ANXIETY AND DEPRESSION AS COMORBIDITIES OF MULTIPLE SCLEROSIS. 33.
63. Tarm- og blæreproblemer samt seksuel dysfunktion hos patienter med multipel sklerose | Ugeskriftet.dk [Internet]. [cité 21 mars 2025]. Disponible sur: <https://ugeskriftet.dk/videnskab/tarm-og-blaereproblemer-samt-seksuel-dysfunktion-hos-patienter-med-multipel-sklerose>
64. VECCHIO M, CHIARAMONTE R, DI BENEDETTO P. Management of bladder dysfunction in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of studies regarding bladder rehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med* [Internet]. 1 févr 2022 [cité 21 mars 2025];58(3):387-96. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9980558/>
65. Tornic J, Panicker JN. The Management of Lower Urinary Tract Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2018 [cité 21 mars 2025];18(8):54. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6022518/>
66. Troubles urinaires et sclérose en plaques | Sep Ensemble [Internet]. [cité 18 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.sep-ensemble.fr/symptomes-diagnostic/sep-symptomes-troubles-urinaires>
67. Marola S, Ferrarese A, Gibin E, Capobianco M, Bertolotto A, Enrico S, et al. Anal sphincter dysfunction in multiple sclerosis: an observation manometric study. *Open Med (Wars)* [Internet]. 25 nov 2016 [cité 18 févr 2025];11(1):509-17. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5329875/>
68. Prévinaire JG, Lecourt G, Soler JM, Denys P. Sexual disorders in men with multiple sclerosis: Evaluation and management. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* [Internet]. 1 juill 2014 [cité 21 mars 2025];57(5):329-36. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877065714017217>
69. Cordeau D, Courtois F. Sexual disorders in women with MS: Assessment and management. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* [Internet]. 1 juill 2014 [cité 21 mars 2025];57(5):337-47. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877065714017278>
70. Giannopoulos V, Kitsos D, Tsogka A, Tzartos JS, Paraskevas G, Tsivgoulis G, et al. Sexual dysfunction therapeutic approaches in patients with multiple sclerosis: a systematic review. *Neurol Sci* [Internet]. 2023 [cité 19 févr 2025];44(3):873-80. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9925549/>
71. Ormstad H, Simonsen CS, Broch L, Maes DM, Anderson G, Celius EG. Chronic fatigue and depression due to multiple sclerosis: Immune-inflammatory pathways, tryptophan catabolites and the gut-brain axis as possible shared pathways. *Multiple Sclerosis and*

- Related Disorders [Internet]. 1 nov 2020 [cité 21 mars 2025];46. Disponible sur: [https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348\(20\)30607-6/fulltext](https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348(20)30607-6/fulltext)
72. McBenedict B, Goh KS, Yau RCC, Elamin S, Yusuf WH, Verly G, et al. Neuropathic Pain Secondary to Multiple Sclerosis: A Narrative Review. *Cureus* [Internet]. [cité 21 mars 2025];16(6):e61587. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11221503/>
 73. Amatya B, Young J, Khan F. Non-pharmacological interventions for chronic pain in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 19 déc 2018 [cité 19 févr 2025];2018(12):CD012622. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6516893/>
 74. Debouverie M, Mathey G. 2.1. Épidémiologie descriptive.
 75. Wildner P, Stasiotek M, Matysiak M. Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory CNS diseases. *Mult Scler Relat Disord*. janv 2020;37:101452.
 76. Kamińska J, Koper OM, Piechal K, Kemonia H. Multiple sclerosis - etiology and diagnostic potential. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 30 juin 2017;71(0):551-63.
 77. Shahan B, Choi EY, Nieves G. Cerebrospinal Fluid Analysis. *afp* [Internet]. 1 avr 2021 [cité 19 avr 2025];103(7):422-8. Disponible sur: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2021/0401/p422.html>
 78. Sclérose en plaques - La prise de sang pour exclure d'autres maladies qu | Medipedia [Internet]. [cité 19 avr 2025]. Disponible sur: <https://medipedia.be/fr/sclerose-en-plaques/diagnostic/la-prise-de-sang-pour-exclure-dautres-maladies-que-la-sep>
 79. RECOMMANDATIONS : Examens Complémentaires – sfsep.org [Internet]. [cité 19 avr 2025]. Disponible sur: <https://sfsep.org/recommandations-examens-complementaires/>
 80. Filippi M, Preziosa P, Arnold DL, Barkhof F, Harrison DM, Maggi P, et al. Present and future of the diagnostic work-up of multiple sclerosis: the imaging perspective. *J Neurol*. mars 2023;270(3):1286-99.
 81. Programmes d'éducation thérapeutique d'Ile de France ouest [Internet]. [cité 23 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.etpsep.fr/programmes-etp>
 82. Le traitement de la sclérose en plaques [Internet]. [cité 1 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/sclerose-en-plaques/traitement>
 83. VIDAL [Internet]. 2022 [cité 6 mai 2025]. Recommandations Sclérose en plaques. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/sclerose-en-plaques-2712.html>
 84. Traitement de la sclérose en plaques [Internet]. [cité 6 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/sclerose-en-plaques/traitement>
 85. VIDAL [Internet]. [cité 16 oct 2024]. Le traitement de la sclérose en plaques. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/sclerose-plaques-sep/traitement.html>

86. PubMed Central Full Text PDF [Internet]. [cité 16 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3963480/pdf/nihms482971.pdf>
87. VIDAL [Internet]. [cité 16 oct 2024]. COPAXONE 40 mg/ml sol inj en seringue préremplie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/copaxone-40-mg-ml-sol-inj-en-seringue-preremplie-165521.html>
88. Arnaud P. Les différents interférons : Pharmacologie, mécanismes d'action, tolérance et effets secondaires. La Revue de Médecine Interne [Internet]. 1 nov 2002 [cité 17 oct 2024];23:449S-458S. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866302006598>
89. Hojati Z, Kay M, Dehghanian F. Chapter 15 - Mechanism of Action of Interferon Beta in Treatment of Multiple Sclerosis. In: Minagar A, éditeur. Multiple Sclerosis [Internet]. San Diego: Academic Press; 2016 [cité 17 oct 2024]. p. 365-92. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128007631000154>
90. Markowitz CE. Interferon-beta: mechanism of action and dosing issues. Neurology. 12 juin 2007;68(24 Suppl 4):S8-11.
91. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 23 avr 2025]. AVONEX. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/avonex-837.html>
92. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 23 avr 2025]. BETAFERON. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/betaferon-1007.html>
93. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 23 avr 2025]. EXTAVIA. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/extavia-39774.html>
94. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 23 avr 2025]. REBIF. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/rebif-8618.html>
95. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 23 mars 2025]. PLEGRIDY. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/plegridy-66621.html>
96. VIDAL [Internet]. [cité 23 mars 2025]. Mitoxantrone : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/mitoxantrone-6986.html>
97. VIDAL [Internet]. [cité 23 mars 2025]. Fingolimod : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/fingolimod-23437.html>
98. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 6 mai 2025]. TYSABRI 300 mg sol diluer p perf. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/tysabri-300-mg-sol-diluer-p-perf-76090.html>
99. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 6 mai 2025]. TYSABRI 150 mg sol inj en seringue préremplie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/tysabri-150-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-224436.html>
100. VIDAL [Internet]. [cité 6 mai 2025]. Rituximab : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/rituximab-18205.html>

101. Spasticité et SEP : Comment faire face ? | Sep Ensemble [Internet]. [cité 23 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.sep-ensemble.fr/chroniques-charlotte/spasticite-symptome-sclerose-en-plaques-faire-face>
102. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 23 mars 2025]. FAMPYRA. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/fampyra-49743.html>
103. Bosly A. Anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) dans les maladies hématologiques et les affections auto-immunes. Réanimation [Internet]. août 2006 [cité 11 mai 2025];15(4):270-7. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1624069306000818>
104. ocrevus.pdf [Internet]. [cité 2 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.neuro-bretagne.com/scripts/files/63f8f85847cbd0.08399032/ocrevus.pdf>
105. Lin M, Zhang J, Zhang Y, Luo J, Shi S. Ocrelizumab for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 18 mai 2022 [cité 6 mai 2025];2022(5):CD013247. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9115862/>
106. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. New England Journal of Medicine [Internet]. 19 janv 2017 [cité 11 févr 2025];376(3):209-20. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/ful/10.1056/NEJMoa1606468>
107. OCREVUS - VIDAL [Internet]. [cité 24 mars 2025]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/ocrevus-85799.html?utm_source=chatgpt.com
108. Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) - Troubles du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs - Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-cerveau-de-la-moelle-%C3%A9pini%C3%A8re-et-des-nerfs/infections-c%C3%A9brales/leucoenc%C3%A9phalopathie-multifocale-progressive-lemp>
109. Ocrelizumab : utilisations, effets secondaires, posologie et interactions [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur: https://www.apollohospitals.com/fr/medicines/ocrelizumab?utm_source=chatgpt.com
110. Varyté G, Arlauskienė A, Ramašauskaitė D. Pregnancy and multiple sclerosis: an update. Curr Opin Obstet Gynecol [Internet]. oct 2021 [cité 11 févr 2025];33(5):378-83. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8452312/>
111. Piancone F, Saresella M, Marventano I, La Rosa F, Zoppis M, Agostini S, et al. B Lymphocytes in Multiple Sclerosis: Bregs and BTLA/CD272 Expressing-CD19+ Lymphocytes Modulate Disease Severity. Sci Rep. 14 juill 2016;6:29699.
112. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis | New England Journal of Medicine [Internet]. [cité 26 mars 2025]. Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1601277?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov
113. Bigaut K, Kremer L, Fabacher T, Ahle G, Goudot M, Fleury M, et al. Ocrelizumab versus fingolimod after natalizumab cessation in multiple sclerosis: an observational study. J Neurol

- [Internet]. 2022 [cité 26 mars 2025];269(6):3295-300. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8725429/>
114. Iaffaldano P, Lucisano G, Guerra T, Paolicelli D, Portaccio E, Inglese M, et al. A comparison of natalizumab and ocrelizumab on disease progression in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. août 2024;11(8):2008-15.
 115. Pape K, Rolfes L, Steffen F, Muthuraman M, Korsen M, Meuth SG, et al. Comparative effectiveness of natalizumab versus ocrelizumab in multiple sclerosis: a real-world propensity score-matched study. *Ther Adv Neurol Disord* [Internet]. 19 déc 2022 [cité 19 avr 2025];15:17562864221142924. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9772974/>
 116. Roos I, Hughes S, McDonnell G, Malpas CB, Sharmin S, Boz C, et al. Rituximab vs Ocrelizumab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol* [Internet]. août 2023 [cité 26 mars 2025];80(8):789-97. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10262062/>
 117. Evertsson B, Hoyt T, Christensen A, Nimer FA, Foley J, Piehl F. A comparative study of tolerability and effects on immunoglobulin levels and CD19 cell counts with ocrelizumab vs low dose of rituximab in multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin* [Internet]. 12 oct 2020 [cité 14 mai 2025];6(4):2055217320964505. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7556182/>
 118. Google Docs [Internet]. [cité 12 avr 2025]. langer-gould-et-al-2024-multiple-sclerosis-rituximab-hypogammaglobulinemia-and-risk-of-infections. Disponible sur: https://docs.google.com/document/d/1CpObXjBEqpbHJkZQOtxfOE5gXp3L4Ml3fShwnOgyW94/edit?usp=drive_web&oid=112671202210365559547&usp=embed_facebook
 119. Gelfand JM, Cree BAC, Hauser SL. Ocrelizumab and Other CD20+ B-Cell-Depleting Therapies in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* [Internet]. oct 2017 [cité 13 avr 2025];14(4):835-41. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5722762/>
 120. Newsome SD, Goldstick L, Robertson DS, Bowen JD, Naismith RT, Townsend B, et al. Subcutaneous ocrelizumab in multiple sclerosis: Results of the Phase 1b OCARINA I study. *Ann Clin Transl Neurol* [Internet]. 26 oct 2024 [cité 9 mai 2025];11(12):3215-26. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11651187/>
 121. Newsome SD, Krzystanek E, Selmaj KW, Dufek M, Goldstick L, Pozzilli C, et al. Subcutaneous Ocrelizumab in Patients With Multiple Sclerosis. *Neurology* [Internet]. 13 mai 2025 [cité 9 mai 2025];104(9):e213574. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12006663/>
 122. Fiche 28 - Les médicaments et dispositifs médicaux onéreux.pdf [Internet]. [cité 11 avr 2025]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-07/Fiche%2028%20-%20Les%20m%C3%A9dicaments%20et%20dispositifs%20m%C3%A9dicaux%20on%C3%A9reux.pdf>
 123. ES24 - Fiche 25 - Les médicaments et dispositifs médicaux onéreux.pdf [Internet]. [cité 24 mars 2025]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2024-07/ES24%20-%20Fiche%2025%20-%20Les%20m%C3%A9dicaments%20et%20dispositifs%20m%C3%A9dicaux%20on%C3%A9reux.pdf>

%20Les%20m%C3%A9dicaments%20et%20dispositifs%20m%C3%A9dicaux%20on%C3%A9reux.pdf?utm_source=chatgpt.com

124. Les médicaments hors tarification à l'activité dans les établissements de santé.
125. Quiz_de_la_T2A.pdf [Internet]. [cité 11 avr 2025]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Quiz_de_la_T2A.pdf
126. Roche | Ocrevus IV (ocrelizumab) [Internet]. [cité 13 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.roche.fr/solutions/pharma/ocrevus/ocrevus-iv>
127. Ambrosi P. NAISSANCE, VIE ET MORT DU MEDICAMENT à L'AP-HM.
128. anx_139549_fr.pdf [Internet]. [cité 24 mars 2025]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180108139549/anx_139549_fr.pdf?utm_source=chatgpt.com
129. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 11 avr 2025]. OCREVUS (ocrelizumab), immunosuppresseur (SEP d'emblée progressive). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2863557/fr/ocrevus-ocrelizumab-immunosuppresseur-sep-d-emblee-progressive
130. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 11 avr 2025]. OCREVUS (SEP récurrente). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2868189/fr/ocrevus-sep-recurrente
131. 20210415-20200707-cr-csp-pvex.pdf [Internet]. [cité 11 avr 2025]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/15/20210415-20200707-cr-csp-pvex.pdf>
132. Lebrun C, Vukusic S, Abadie V, Achour C, Ader F, Alchaar H, et al. Immunization and multiple sclerosis: Recommendations from the French Multiple Sclerosis Society. *Revue Neurologique* [Internet]. juin 2019 [cité 11 avr 2025];175(6):341-57. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0035378719305946>
133. Ocrevus | Société canadienne de la SP [Internet]. [cité 11 avr 2025]. Disponible sur: <https://spcanada.ca/ocrevus>
134. Lairy G, Zephir H, Ouallet JC, Le Page E, Laplaud D, Bensa C, et al. Targeted clinical audits immediately following the establishment of clinical practice guidelines for multiple sclerosis in 17 neurology departments: A pragmatic and collaborative study. *Revue Neurologique* [Internet]. 1 mai 2015 [cité 24 mars 2025];171(5):407-14. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S003537871500689X>
135. Claverie R, Perriguet M, Rico A, Boutiere C, Demortiere S, Durozard P, et al. Efficacy of Rituximab Outlasts B-Cell Repopulation in Multiple Sclerosis: Time to Rethink Dosing? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* [Internet]. sept 2023 [cité 22 avr 2025];10(5):e200152. Disponible sur: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/NXI.000000000200152>
136. Baker D, Pryce G, James LK, Marta M, Schmierer K. The ocrelizumab phase II extension trial suggests the potential to improve the risk: Benefit balance in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* [Internet]. sept 2020 [cité 25 mars 2025];44:102279. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211034820303552>

137. Starvaggi Cucuzza C, Longinetti E, Ruffin N, Evertsson B, Kockum I, Jagodic M, et al. Sustained Low Relapse Rate With Highly Variable B-Cell Repopulation Dynamics With Extended Rituximab Dosing Intervals in Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* [Internet]. janv 2023 [cité 25 mars 2025];10(1):e200056. Disponible sur: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/NXI.000000000200056>
138. Rigollet C, Freeman SA, Perriguet M, Stellmann JP, Graille-Avy L, Lafontaine JC, et al. Extended-interval dosing of rituximab/ocrelizumab is associated with a reduced decrease in IgG levels in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* [Internet]. avr 2025 [cité 4 mai 2025];22(3):e00554. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878747925000327>
139. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 14 févr 2008 [cité 22 avr 2025];358(7):676-88. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/ful/10.1056/NEJMoa0706383>
140. Brancati S, Gozzo L, Longo L, Vitale DC, Drago F. Rituximab in Multiple Sclerosis: Are We Ready for Regulatory Approval? *Front Immunol*. 2021;12:661882.
141. Navarro CE, Betancur JE. Cost-Utility Analysis Comparing Ocrelizumab Versus Rituximab in the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: The Colombian Perspective. *Value in Health Regional Issues* [Internet]. 1 juill 2023 [cité 26 mars 2025];36:83-91. Disponible sur: [https://www.valuehealthregionalissues.com/article/S2212-1099\(23\)00027-4/fulltext](https://www.valuehealthregionalissues.com/article/S2212-1099(23)00027-4/fulltext)
142. de Flon P, Gunnarsson M, Laurell K, Söderström L, Birgander R, Lindqvist T, et al. Reduced inflammation in relapsing-remitting multiple sclerosis after therapy switch to rituximab. *Neurology*. 12 juill 2016;87(2):141-7.
143. Définition et chiffres - Fondation France France Sclérose en plaques [Internet]. [cité 25 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.arsep.org/fr/168-d%C3%A9finition-et-chiffres.html>
144. Ocrelizumab (OCREVUS®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - Mai 2021] [Internet]. [cité 6 mai 2025]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/ocrelizumab__OCREVUS_.html
145. Langer-Gould A, Li BH, Smith JB, Xu S. Multiple Sclerosis, Rituximab, Hypogammaglobulinemia, and Risk of Infections. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* [Internet]. mai 2024 [cité 4 mai 2025];11(3):e200211. Disponible sur: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/NXI.000000000200211>


Liste des annexes

Annexe 1 : Calcul du score EDSS


ÉVALUATION DU HANDICAP DANS LA SEP : ÉCHELLE EDSS

1. ÉVALUATION DES SYMPTÔMES¹


Différents symptômes sont évalués de manière systématique et sont notés selon l'importance de l'atteinte dans chaque système fonctionnel.

FONCTION PYRAMIDALE *Note* 


0. Normal
1. Signes anormaux sans handicap
2. Handicap minime
3. Paraparésie ou hémiparésie légère ou modérée ; ou monoparésie sévère
4. Paraparésie ou hémiparésie marquées ; tétraparésie modérée ; ou monoplégie
5. Paraplégie, hémiplégie ou tétraparésie marquée
6. Tétraplégie

FONCTION CÉRÉBELLEUSE *Note* 


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 rajouter quand le déficit moteur (grade 3 ou plus du score pyramidal) interfère avec l'examen

FONCTION DU TRONC CÉRÉBRAL *Note* 


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 SENSITIVE *Note* 


0. Normal
1. Diminution du sens vibratoire ou uniquement altération de la reconnaissance de figures dessinées 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 figures dessinées 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

FONCTION SPHINCTÉRIENNE *Note* 


0. Normal
1. Légère dysurie, impériosité ou rétention
2. Dysurie modérée, impériosité, rétention urinaire ou constipation modérée, ou incontinence urinaire rare
3. Incontinence urinaire fréquente
4. Nécessité de sondages quasi-constants
5. Perte de la fonction urinaire

FONCTION VISUELLE *Note* 

0. Normal
1. Scotome avec acuité visuelle corrigée > 0,67
2. Scotome sur l'œil le plus atteint avec 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. Grade 5 avec acuité visuelle du meilleur œil < 0,3
- X. À ajouter quand il y a pâleur temporale

FONCTION CÉRÉBRALE (OU MENTALE) *Note* 

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 *Note* 

0. Normal
1. Toute autre perturbation neurologique attribuable à la SEP

sanofi

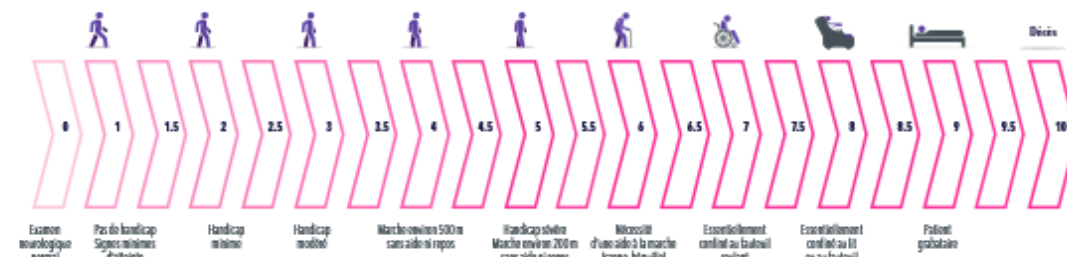
2 ÉVALUATION DU SCORE EDSS¹

Les scores obtenus après notation des différents systèmes fonctionnels permettent d'évaluer le niveau de handicap.

SCORE	CRITÈRES
0	Examen neurologique normal → tous systèmes fonctionnels (SF) à 0 ; SF 1 cérébral acceptable.
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions → SF 1, à l'exclusion du SF cérébral.
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF → plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF cérébral.
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 ambulateur.
3.5	Totalement ambulateur, 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 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 300 m 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.

SCORE	CRITÈRES
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 (cane, canne anglaise, béquille) 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 une aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant ; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert ; est au fauteuil roulant au moins 12h 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.
10.0	Décès lié à la SEP.

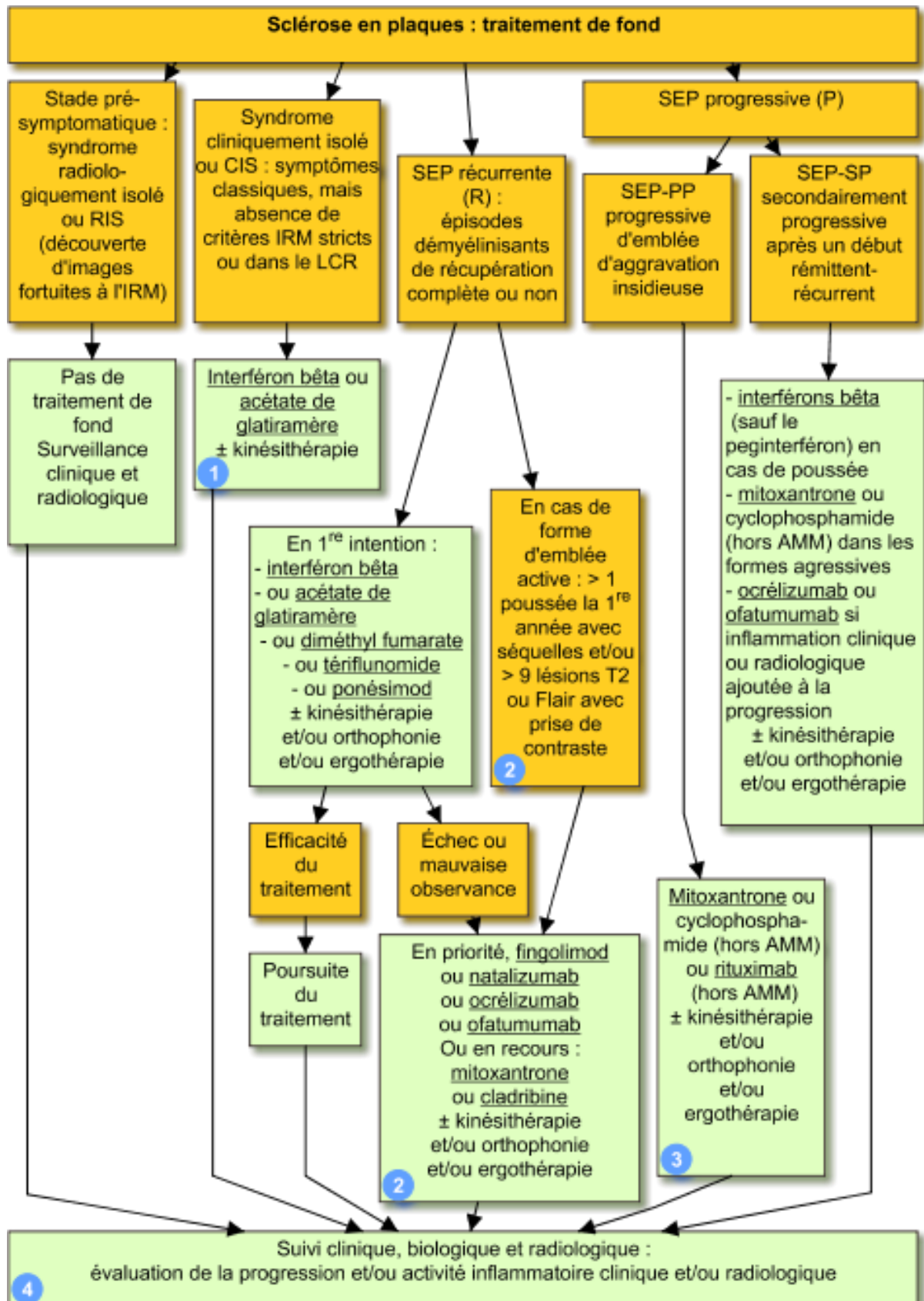
QUEL SCORE EDSS A VOTRE PATIENT ?



sanofi

1. Kurtze JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. Neurology 1983; 33: 1444-1452.

Annexe 2 : Recommandations sur les traitements de fond de la SEP





Fiche pratique

Mon patient a un diagnostic de SEP et n'est pas traité. Comment vérifier son statut vaccinal?

Il est utile de **consulter le carnet de santé** où ont été consignées les vaccinations afin d'identifier les vaccinations à rattraper (cf. tableau 4.2 rattrapage). Chez le patient chez qui un traitement immunosuppresseur est envisagé, il convient de porter une attention particulière à certains vaccins : ROR, VHB, VZV, hépatite A.

Une vérification des sérologies est à donc à faire pour

-rougeole et rubéole si date de naissance < 1980 sans ATCD de maladie ou pas d'information.

Si nés après 1980 et une seule injection, pas de contrôle sérologique mais rappel systématique

-pour l'hépatite B (sérologie complète)

-pour le VZV

-pour l'hépatite A chez des personnes ayant eu un antécédent d'ictère ou ayant **séjourné** ou habité en zone d'endémie.

en situation de cocooning (contact avec enfant en bas âge) : **1 dose de dTcaPolio**

si la dernière dose de vaccin coquelucheux date de plus de 5 ans

Annexe 4 : Exemple d'une prescription pour demander l'autorisation au COSEPS pour l'utilisation hors AMM à l'ap-hm.

A me renvoyer par fax au 84 273 : Merci.
 Prescription de médicament hors GHS en dehors du cadre défini par l'AMM et les PTT (Protocoles Thérapeutiques Temporaires)



Prescripteur Nom : Hôpital : Service : UF : Téléphone : Signature :	COLLER ETIQUETTE PATIENT	DATE :
---	-------------------------------------	--------------

MEDICAMENT CONCERNE (nom ou DCI, forme, dosage, posologie)
Résumé du cas clinique motivant l'utilisation du médicament
Situation Clinique et diagnostic :
JUSTIFICATION : Traitements antérieurs : Une perte de chance est-elle possible si ce traitement n'est pas utilisé ? : OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> Il existe une alternative thérapeutique : OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> Le risque a-t-il été évalué : OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> - Arguments : Quel est le niveau de preuve : <input type="checkbox"/> Essais randomisés <input type="checkbox"/> Etude de cohorte <input type="checkbox"/> Etude(s) cas-témoin <input type="checkbox"/> Série de cas <input type="checkbox"/> Autre, préciser : Quel est le critère de jugement ? <input type="checkbox"/> Clinique <input type="checkbox"/> Autre, préciser : Références Bibliographiques (fournir tiré à part) : Commentaire (s) :
Information du Patient : OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>
AVIS à l'origine de la décision thérapeutique (cocher)
<input type="checkbox"/> Décision de STAFF : date ___ / ___ / _____ <input type="checkbox"/> Avis multidisciplinaire <input type="checkbox"/> Avis d'Expert ou de Référént : Nom : <input type="checkbox"/> Accord du COSEPS

Cette fiche est à conserver dans le dossier patient – Transmettre un double à la pharmacie

Version du formulaire : 2011 05 18

Annexe 5 : Poster sur l'utilisation du Rituximab depuis l'AMM de l'Ocrelizumab dans la SEP à l'hôpital de la Timone.

Utilisation du Rituximab dans le traitement de la SEP à la Timone

Romain SAUNIER¹, Audrey RICO-LAMY², Marjorie ROUDOT¹, Martine CHARBIT¹

¹Service Pharmacie – Hôpital de la Timone (AP-HM)

²Service des maladies inflammatoires du cerveau et de la moelle épinière – Hôpital de la Timone (AP-HM)

Introduction

La Sclérose en Plaques (SEP) :
Maladie **auto-immune, chronique et inflammatoire** du Système nerveux central avec atteinte de la myéline

↓

symptômes moteurs, sensoriels, vesicosphinctériens ou cognitifs

Types de SEP :

- SEP non active non progressive
- SEP active non progressive
- SEP progressive active
- SEP progressive non active

Traitements

- interférons β, acétate de glatiramère, teriflunomide (traitement de faible efficacité)
- diméthyl fumarate, fingolimod (traitement d'efficacité modérée)
- natalizumab, mitoxantrone
- anti-CD20 : **Rituximab, Ocrelizumab** (traitement de haute efficacité)

Rituximab : étude de phase 2 a montré une diminution importante de l'activité IRM par rapport à un placebo mais ne possède pas l'AMM dans la SEP

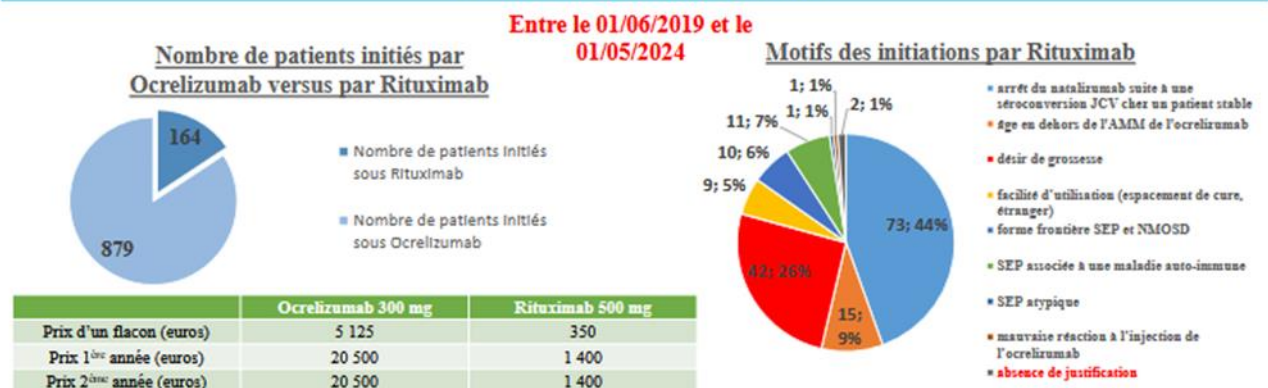
Ocrelizumab possède l'AMM dans le traitement de la SEP depuis mai 2019

L'objectif est d'analyser depuis mai 2019 l'utilisation hors-AMM du Rituximab versus l'Ocrelizumab dans le traitement de la SEP à l'hôpital de la Timone

Matériels & méthode

- Analyse des initiations de **Rituximab** et d'**Ocrelizumab** à l'Hôpital de la Timone dans le traitement de la SEP entre le 01/06/2019 et le 01/05/2024 (Pharma[®])
- Analyse des dossiers médicaux informatisés (Axigate[®])
- Recherches bibliographiques (Pubmed, Vidal[®]) (1,2,3,4)

Résultats & discussion



Conclusion

- Rituximab :** pas d'AMM dans le traitement de la SEP mais des études ont démontré son efficacité et sa sécurité dans la SEP.

Ocrelizumab : AMM ⇒ diminution des prescriptions hors-AMM

Les neurologues, en accord avec le Comité du Médicament, ont décidé de ne pas switcher les patients déjà initiés sous Rituximab

Problématique

 - Prix du Rituximab 15 fois inférieur à celui de l'Ocrelizumab
 - Efficacité similaire du Rituximab par rapport à l'Ocrelizumab

Solutions mises en place

 - prescription argumentée hors-AMM du Rituximab lorsque l'indication de l'anti-CD20 ne rentre pas dans le cadre de l'AMM de l'Ocrelizumab
 - espacement des cures d'Ocrelizumab si cela est possible (IRM, typage des lymphocytes B, signes cliniques)
 - Cette pratique vise à réduire l'immunosuppression et le risque infectieux pour permettre la poursuite du traitement à long terme.
 - Evaluation en cours par une étude médico-économique

(1) Hauser SL et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. N Engl J Med. 2008 Feb 14

(2) De Flon et al. Sécurité et efficacité du rituximab dans la sclérose en plaques ; Reduced inflammation in relapsing-remitting multiple sclerosis after therapy switch to rituximab. Neurology. 2016 Jul 12

(3) Scotti B et al. Effectiveness and safety of rituximab in multiple sclerosis : an observational study from Southern Switzerland. PLoS One. 2018 May 14

(4) Durazor P et al. Efficacy of rituximab in refractory RRMS. SPSE-Pand OFSEP groups. Multi Scler. 2018 May 1

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*

- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.