

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le mercredi 26 octobre 2022**

**Par Mme CHEBREK Lydia**

---

**CONTRIBUTION DU PHARMACIEN HOSPITALIER AU BON  
USAGE DES ANTICORPS ANTI CD20 DANS LE TRAITEMENT DE LA  
SCLEROSE EN PLAQUES**

---

**Membres du jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Dine**, Professeur de Pharmacie Clinique,  
Faculté de Pharmacie, Université de Lille, Praticien Hospitalier, CH de Loos-  
Haubourdin

**Conseiller de thèse : Monsieur le Docteur Frimat**, Maitre de Conférences Associé,  
Faculté de Pharmacie, Université de Lille, Praticien Hospitalier CH de Lens

**Assesseurs :**

- **Madame le Docteur Demaret**, Maitre de Conférences des Universités en  
Immunologie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille, Praticien Hospitalier  
au Centre de Biologie et Pathologie de Lille
- **Monsieur le Docteur Gbofu**, Médecin urgentiste, Praticien Attaché, CH de  
Douai

**Faculté de Pharmacie de Lille**  
**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille**  
**03 20 96 40 40**  
**<https://pharmacie.univ-lille.fr>**

### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Christel BEAUCOURT  
Olivier COLOT  
Kathleen O'CONNOR  
Jérôme FONCEL  
Marie-Dominique SAVINA

### UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen  
Vice-Doyen Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoires-Partenariats  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen International et Communication  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Guillaume PENEL  
Éric BOULANGER  
Damien CUNY  
Sébastien D'HARANCY  
Hervé HUBERT  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Claire PINÇON  
Vincent SOBANSKI  
Dorian QUINZAIN

### Faculté de Pharmacie

Doyen  
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté  
Responsable des Services  
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE  
Benjamin BERTIN  
Stéphanie DELBAERE  
Anne GARAT  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE

### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85

Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
------	-----	--------	------------------------	----------------

M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86

M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26

Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87



Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

**Enseignant contractuel**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

## Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille  
03 20 96 40 40  
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	12
LISTE DES TABLEAUX.....	14
LISTE DES ABREVIATIONS .....	15
INTRODUCTION.....	16
<b>I. La maladie .....</b>	<b>18</b>
A. Epidémiologie .....	18
B. Etiologie/ facteurs de risque .....	20
C. Physiopathologie.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
D. Signes cliniques .....	30
E. Diagnostic.....	36
F. Stratégies thérapeutiques .....	41
<b>II. Les anticorps anti-CD 20 dans la SEP.....</b>	<b>50</b>
A. Mécanisme d'action commun aux anticorps anti CD20 .....	50
B. MABTHERA® (Rituximab) .....	52
C. OCREVUS® (Ocrélizumab) .....	62
D. KESIMPTA® (Ofatumumab) .....	83
E. Ublituximab : un nouvel anticorps anti CD20.....	98
<b>III. Entretiens pharmaceutiques OCREVUS au CHL.....</b>	<b>100</b>
A. Contexte .....	100
B. Organisation locale et méthodologie .....	101
C. Spécificités liées au profil des patients.....	102
D. Posture éducative et communication.....	103
E. File active.....	103
F. Déroulement des entretiens .....	104
G. Illustration d'un entretien OCREVUS.....	106
CONCLUSION / DISCUSSION .....	110
ANNEXES.....	112

## REMERCIEMENTS

**A Monsieur le Professeur Dine** qui a aimablement accepté de présider mon jury de thèse. Un certain stage à vos côtés à l'EHPAD de Loos Haubourdin a subtilement influencé mon choix de filière...Merci

**A Monsieur le Docteur Frimat**, à qui je suis extrêmement reconnaissante de m'avoir proposé ce travail si intéressant et d'avoir accepté avec simplicité de m'encadrer avec autant de bienveillance.

**A Madame le Docteur Demaret**, d'avoir accepté gentiment de faire partie de mon jury de thèse.

**A Monsieur le Docteur Gbofu**, d'avoir répondu présent à ma demande si surprenante soit elle de te compter parmi mon jury de thèse. Merci de ton implication profonde.

**A toute l'équipe du CH de Lens**, qui a rendu l'écriture de cette thèse possible.

**A mes formidables parents**, qui m'ont soutenu pendant ces dix dernières années de dur labeur et pendant toute ma vie. Toujours présents, motivants, attentifs et aimants, qui m'ont inculqué des valeurs en or. Maman, papa je n'y serais jamais arrivé sans vous. **A mes frères et sœurs**, Amar et Kenza toujours présent dans les moments importants.

**A mes grands-parents et mes tantes et oncles**, merci de m'avoir soutenu pendant toutes ces années. Une grande pensée à mes grands-parents maternels partis trop tôt et à ma chère **tante Aldjia**, le soleil qui s'est éteint cette année. Tu nous manques tellement... j'aimerais te dédier ce travail.

**A la famille Benyoucef**, une deuxième famille pour moi depuis le jeune âge, Louisa et Fazia mes copines d'enfance. Une tendre pensée à votre adorable maman partie trop tôt aussi.

**A Mégane**, ma meilleure amie. Je ne te remercierais jamais assez d'avoir été aussi présente et bienveillante ainsi que tes parents et William, depuis toutes ces années.

**A mes super copines de pharma**, Ryane, pas un jour ne passe sans que l'on ne se parle tu es ma véritable sœur, Manon ma binôme de TP je n'oublierais jamais ton investissement et ta bonté envers moi, la téméraire Mathilde C une amie en or que l'on DOIT garder précieusement, Anaëlle et Aline merci de votre soutien, Anais et Mathilde A. Sans vous et nos mémorables soirées, mes études de pharma n'auraient jamais été aussi fun !

**A mes super copains de pharma**, Alex une personne de valeur que je suis fière d'avoir à mes côtés, merci pour ton aide. Rudy, mon coéquipier de basket, qui m'a toujours poussé à suivre mes vibes !

**A Sandra**, une amie en or loyale et toujours présente merci ! **A Anissa**, ma copine de collègue et de basket avec son sourire et sa bonne humeur contagieuse.

**A Ophélie**, ma persévérante et acharnée binôme de PACES, sans qui ces deux affreuses années auraient été beaucoup plus compliquées. **A Mélissa**, ma copine du Sud qui m'a permis de m'évader et me changer les idées de nombreuses fois.

**A mes inoubliables colocs de Douai**, Lavinia, Taieb, Prosper, Dodzi, Elie qui sont devenus de véritables amis et grâce à qui la coloc du 374 rue Paul Eluart restera mémorable !

**A la maison des filles**, mes adorables colocs de Boulbeach Margaux, Justine, LuLu, Chloé et Clothilde un semestre mémorable riche en gastronomie !

**A mes co internes**, Marie, Nuggets, Daniel l'américain, Charlotte, Cylia le duo de choc à St Phi', Ali (baba), Güls et j'en oublie certainement, merci !

# LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Prévalence mondiale de la sclérose en plaques.....	18
Figure 2 : Prévalences standardisées en France des personnes prises en charge pour la sclérose en plaques par département en 2019.....	19
Figure 3 : Frise chronologique d'apparition de la SEP et implication de L'EBV .....	22
Figure 4 : Rôle des principales sous-populations des lymphocytes T CD4+ dans l'inflammation du SNC .....	27
Figure 5 : Rôles multiples des lymphocytes B dans la SEP.....	29
Figure 6 : Les formes possibles de SEP d'après le cours sur la sclérose en plaques du Dr Demaret .....	31
Figure 7 : Imagerie cérébrale dans la sclérose en plaques.....	37
Figure 8 : Critères de McDonald 2017 pour le diagnostic de la d'après Kwiatkowski.....	38
Figure 9 : Arbre décisionnel de la prise en charge de la SEP.....	42
Figure 10 : Mécanisme d'action des anticorps monoclonaux .....	50
Figure 11 : Schéma du mécanisme d'action du MABTHERA® .....	55
Figure 12 : Mesures à prendre en cas de RAP = RLP ( réactions liées à la perfusion) (59).....	70
Figure 13 : NEDA après 2 ans de traitement chez des patients traités par OCREVUS® .....	73
Figure 14 : Quartiles d'exposition à la Cmean de l'Ocrélizumab en fonction du temps.....	74
Figure 15 : Composition de la seringue préremplie de KESIMPTA®.....	87
Figure 16 : Schéma des régions de l'antigène CD20 reconnues par les anticorps monoclonaux.....	89
Figure 17 : Graphique extrait de l'étude MIRROR, montrant l'effet des doses d'Ofatumumab en fonction du temps sur les paramètres de la population CD19.....	91
Figure 18 : Exemple de l'organigramme des entretiens TYSABRI® Du CHL.....	101

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Traitement ayant l'AMM dans la SEP-R en première intention (1).....	46
Tableau 2 : Traitements ayant l'AMM dans la SEP-R très active(1) .....	49
Tableau 3 : Bilan pré – thérapeutique, vaccinations et bilan biologique de suivi lors d'un traitement par anticorps anti CD20 .....	60
Tableau 4 : Plan de l'étude, caractéristiques démographiques et à l'inclusion (55)..	63
Tableau 5 : Principaux résultats cliniques et IRM des études OPERA 1 et OPERA 2 (SEP-R) (55).....	65
Tableau 6 : Plan de l'étude, caractéristiques démographiques et à l'inclusion pour l'étude ORATORIO (55).....	66
Tableau 7 : Principaux résultats cliniques et IRM de l'étude ORATORIO (55) .....	67
Tableau 8 : Dose et schéma d'administration d'Ocrevus d'après le RCP (55) : .....	68
Tableau 9 : Concentration moyenne dans le temps de l'OCREVUS de la dose de 600mg unique vs 8mg/kg.....	76
Tableau 10 : Effets indésirables issus des études OPERA I et OPERA II (66).....	79
Tableau 11 : Effets indésirables rapportés avec OCREVUS® dans la SEP-R ou la SEP-PP d'après le résumé des caractéristiques du produit (55) .....	81
Tableau 12 : Plan de l'étude, caractéristiques démographiques et à l'inclusion (70) 85	
Tableau 13 : Présentation des principaux résultats des études de phase III dans la SEP-R (70) .....	86
Tableau 14 : Tableau des effets indésirables d'après le RCP(70).....	95
Tableau 15 : Effets indésirables chez les patients récemment diagnostiqué d'une SEP et naïf de tout traitement, dans les études ASCREPIOS I et II(82) .....	96

## LISTE DES ABREVIATIONS

- SEP : Sclérose en Plaques
- SEP RR : Sclérose en Plaques récurrente rémittente
- SEP P : Sclérose en Plaques progressive
- SEP SP : Sclérose en Plaques secondairement progressive
- SNC : système nerveux central
- HLA : human leukocyte antigen
- EBV : Epstein Barr virus
- VPH : virus du papillome humain
- MFR : Vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons
- VHB : virus de l'hépatite B
- VHA : virus de l'hépatite A
- MOG : Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein
- MBP : Myelin Basic Protein
- NMO : Neuromyéélite optique
- SCI : syndrome cliniquement isolé
- SRI : syndrome radiologiquement isolé
- IRM : imagerie par résonance magnétique
- LCS : liquide cébrospinal
- NEDA : No Evidence of Disease Activity
- AMM : autorisation de mise sur le marché
- IFN : interférons
- IM : intramusculaire
- SC : sous cutanée
- IV : intraveineuse
- ECG : électrocardiogramme
- LcT : lymphocyte T
- LcB : lymphocyte B
- LEMP : leucoencéphalite multifocale progressive
- BTK : tyrosine kinase de Bruton
- AcM : anticorps monoclonaux
- IgG : immunoglobuline G
- IL : interleukines
- Virus JC : virus John Cunningham
- TA : tension artérielle
- RTX : Rituximab
- ADCC = CCDA : cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps
- CDC : cytotoxicité dépendante du complément
- RAP : réactions associées à la perfusion
- Ag : antigène
- Ac : anticorps
- EI : effets indésirables
- OCR : ocrélizumab
- EMA : European Medicines Agency
- FDA : food and drug administration
- Cmin : concentration minimale
- Cmax : concentration maximale
- PK : pharmacocinétique
- PD : pharmacodynamique
- LLC : leucémie lymphoïde chronique
- NK : natural Killer
- Gd : gadolinium
- CHL : centre hospitalier de Lens
- ETP : éducation thérapeutique
- EDSS : Expanded Disability Status Scale

# INTRODUCTION

La Sclérose en Plaques est une maladie neurodégénérative, inflammatoire, auto-immune, démyélinisante et évolutive du système nerveux central. Il existe trois formes : la SEP récurrente rémittente (RR) la plus courante, la SEP secondairement progressive et la SEP progressive d'emblée. La gaine de myéline, membrane qui entoure les neurones, nécessaire à leur bon fonctionnement et à la transmission de l'influx nerveux, est la cible principale de cette maladie. L'altération de celle-ci, engendre des lésions cérébrales qui se traduisent cliniquement par des poussées. Ces poussées se caractérisent par l'apparition successive de foyers de démyélinisation disséminés (plaques) au sein de la substance blanche du SNC. Deux poussées sont distinctes si elles sont séparées d'au moins 30 jours. Elles se définissent par l'apparition d'un déficit neurologique pendant plus de 24h en l'absence d'hyperthermie. La dissémination des lésions est spatiale (deux lésions à des endroits distincts) et temporelle (au moins deux épisodes neurologiques séparés d'au moins 30 jours). La SEP est responsable d'un handicap fonctionnel modéré à sévère après plusieurs années d'évolution.

C'est une pathologie particulière parmi les pathologies neurologiques. Même si sa fréquence est relative en France, elle interpelle par la relative jeunesse de la population touchée et par le handicap fonctionnel potentiellement grave auquel elle expose. Elle pose aussi question sur le contexte exact d'apparition et d'évolution sur le plan immunologique. Elle a donc suscité beaucoup de réflexions depuis l'apparition des interférons Béta, premiers traitements de fond spécifiques développés dans les années 90.

Sur le plan physiopathologique et thérapeutique, le rôle des lymphocytes T a été longtemps considéré comme la piste privilégiée de recherche pour développer des nouveaux traitements. Ces dernières années ont également montré que les cellules B jouaient un rôle majeur dans la genèse et l'évolution de la SEP. Ils ont conduit à l'apparition d'une nouvelle classe de médicaments développée dans la SEP, les traitements par anticorps monoclonal ciblant l'antigène CD20 des lymphocytes B, encore appelés « ANTI-CD20 ».



L'amélioration constante des techniques d'imagerie modernes et les progrès significatifs réalisés sur le plan immunologique ont considérablement changé la prise en charge de cette maladie avec un diagnostic de plus en plus précoce et un pronostic réellement amélioré en particulier sur les formes récurrente-rémittentes (RR).

Sur le versant thérapeutique, une des révolutions observées a été en 2011, la commercialisation en France du premier traitement de fond par voie orale, le Fingolimod. Plusieurs autres traitements per os sont maintenant disponibles et ils ont contribué largement à l'amélioration de la qualité de vie des patients.

Le but de ce travail est tout d'abord de caractériser avec précision cette classe thérapeutique florissante dans la SEP et d'apprécier sa place dans les stratégies thérapeutiques actuelles. Nous apporterons une attention particulière aux modalités d'utilisation et de surveillance de ces ANTI-CD20 pour mieux garantir le bon usage de cette famille thérapeutique majeure.

Le second volet de ce travail est de mettre à profit l'expérience de l'équipe pharmaceutique du Centre Hospitalier de Lens dans la réalisation d'entretiens pharmaceutiques des patients traités par Ocrélizumab. En effet, j'ai eu la chance de participer activement à ces consultations et cette expérience enrichissante m'a permis de mieux cerner l'importance du rôle du pharmacien dans l'optimisation du parcours de soins des patients atteints de SEP.

Cette « immersion » sera mise à profit dans un second travail pour la caractérisation de la population « lensoise » traitée par ANTI-CD20 et la création de nouveaux outils éducatifs pour améliorer l'adhésion des patients aux entretiens.

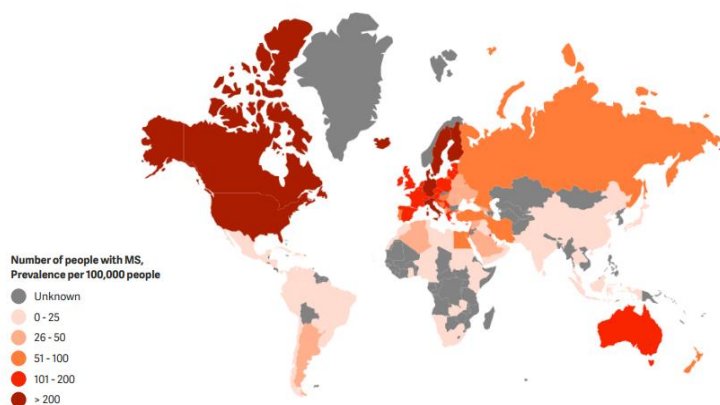
# I. La maladie

## A. Epidémiologie

La sclérose en plaque (SEP) touche environ 120 000 personnes en France en 2022 et 2,8 millions d'individus dans le monde.(1) La SEP est une affection inflammatoire chronique du système nerveux central (SNC) survenant chez l'adulte jeune, dont l'apparition est favorisée par les facteurs génétiques et environnementaux (1). Cette pathologie est la première cause de handicap sévère non traumatique chez le sujet jeune (2) avec un âge médian de début de la maladie se situant entre 25 et 35 ans (3) . Le sex ratio de la SEP est de 3/1 en faveur des femmes(3). 3000 nouveaux cas sont diagnostiqués en France chaque année.

D'autre part, il existe un gradient nord sud et la fréquence de la SEP augmente avec l'éloignement de l'équateur (deux fois plus de SEP dans les pays scandinaves que méditerranéens).(4) L'hypothèse de la différence d'exposition au soleil pourrait expliquer ce gradient.

Figure 1 : Prévalence mondiale de la sclérose en plaques



Source: *Atlas of MS 2020 3<sup>ème</sup> édition, MS International Federation*

La prévalence (nombre de cas d'une maladie dans une population à un moment donné) est la plus élevée dans les pays du nord comme les Etats Unis, le Canada et

les pays scandinaves avec une prévalence de plus de 200 cas pour 100 000 habitants (5). Cependant les pays africains comme les pays du Maghreb ou les pays d'Amérique latine ont une prévalence inférieure à 50 cas de SEP pour 100 000 habitants. Il convient de noter un manque total de données pour une grande partie du continent africain, ainsi que pour plusieurs pays du Moyen-Orient (5).

Figure 2 : Prévalences standardisées en France des personnes prises en charge pour la sclérose en plaques par département en 2019



Champ : tous régimes, dépenses remboursées - France entière  
 Source : Cnam (cartographie version de juillet 2021)  
 Méthode : standardisation sur la structure d'âge et de sexe de la population Insee

Source : <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/cartographie-prevalence-sclerose-en-plaques>

Les prévalences en France sont les plus élevées dans les départements du Nord, Picardie, Champagne, Lorraine et Alsace. Cette prévalence est le double de celle observée en Provence-Côte d'Azur, Languedoc-Roussillon, Midi-Pyrénées. En effet le gradient Nord-Sud est retrouvé à l'échelle nationale (5).

La sclérose en plaque est une pathologie multifactorielle, de nombreux facteurs de risque ont été identifiés et de nombreuses hypothèses subsistent.

## B. Etiologie/ facteurs de risque

Bien que la pathologie soit bien connue depuis sa première description en 1868 par Jean-Martin Charcot (6), à l'heure actuelle l'origine de la survenue de la SEP n'est pas encore totalement connue. Le déclenchement de la maladie est probablement provoqué par des facteurs génétiques propres à l'individu et des facteurs de risques environnementaux.

### a) Facteurs génétiques

La sclérose en plaque n'est pas une maladie à transmission mendélienne, c'est-à-dire causée par un seul gène. En effet, c'est une maladie multigénique dans laquelle plusieurs variants génétiques peuvent intervenir comme les facteurs de prédisposition.

Particulièrement, elle prédomine chez les patients porteurs de l'allèle HLA-DRB1\*15:01 du HLA II (7) (ensemble de gènes situés sur le chromosome 6 qui régule les protéines du système immunitaire). Les porteurs de cet allèle ont un risque multiplié par 3 de développer la maladie par rapport aux non porteurs. (1)

En revanche, certains allèles comme l'allèle HLA\*A-02 :01 serait un facteur protecteur de la maladie. (8)

Nous estimons qu'il existe plus de 200 variants génétiques associés à la maladie.

D'autre part, on retrouve assez bien documenté la notion d'acquisition de la SEP avant l'adolescence plus (particulièrement entre la grossesse de la mère et la fin de l'adolescence). Cette période correspondrait à celle de la maturation du système immunitaire et du thymus, où des imprégnations immunologiques favorables ou défavorables pourraient se constituer durablement, ce qui serait en rapport avec la nature dysimmunitaire de la maladie. (8)

Certes certains gènes peuvent jouer un rôle dans l'apparition de la SEP. Cependant c'est l'association des variants génétiques et d'autres facteurs de risques liés à l'environnement qui augmentent le risque de développer la maladie.

## b) Ensoleillement et vitamine D :

La vitamine D, aussi appelée calciférol, est un facteur protecteur. En effet le calcitriol qui est le métabolite actif de la vitamine D stimule les lymphocytes T régulateur de l'immunité, cela engendre donc un effet immunomodulateur bénéfique sur l'immunité générale. D'autre part, les UV pourraient stimuler les cellules dendritiques dérivées de la peau produisant des interleukines 10 (IL 10) (interleukines anti inflammatoires) ce qui stimule également les lymphocytes T régulateurs.(9) De nombreuses études (10) suggèrent que la supplémentation en vitamine D pourrait avoir un rôle thérapeutique dans le traitement de la SEP. Cependant, il existe une incertitude quant à la dose la plus appropriée. C'est pourquoi une supplémentation systématique en vitamine D des patients atteints de SEP est déjà recommandée en pratique clinique depuis plusieurs années par différentes équipes spécialisées dans le monde. (8)

## c) Epstein Barr virus (EBV) :

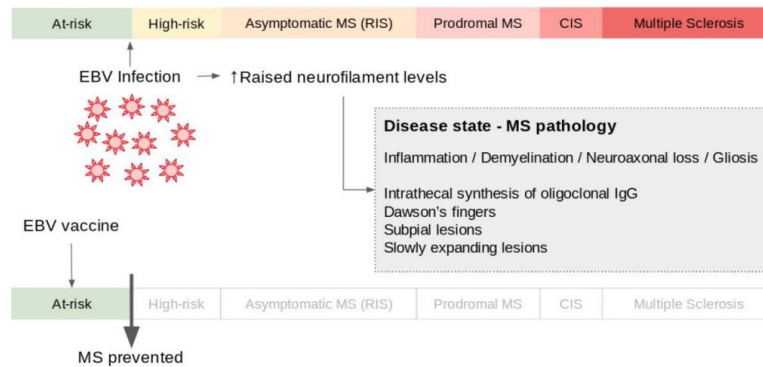
L'Epstein Barr virus (EBV) est un membre de la famille des virus de l'herpès humain. C'est un virus enveloppé doté d'un génome d'ADN double brin de 120 kB, codant pour environ 85 protéines et un certain nombre d'ARN non codants (60-65) (11) . Il est responsable de la mononucléose infectieuse, qui est une pathologie bénigne et très répandue (plus de 90 % des humains infectés) C'est un virus qui peut persister la vie entière à l'état latent. (12)

L'infection EBV symptomatique, ou mononucléose infectieuse (MI) associée à l'EBV, semble être un facteur de risque plus fort que l'infection EBV asymptomatique pour la SEP. Les signes sérologiques de l'infection par l'EBV, en particulier les titres élevés d'anticorps anti-EBNA, représentent au moins en partie un facteur de risque différent de l'infection symptomatique par l'EBV sous forme de MI. On ne sait pas encore pourquoi des titres élevés d'anticorps anti-EBNA-1 sont associés à un risque accru de SEP. (12)

Selon certaines études, L'EBV induirait une SEP par différents mécanismes, le mimétisme moléculaire par l'antigène nucléaire EBV 1 (EBNA-1) qui induirait une réponse immunitaire, la transformation des cellules B par la protéine de membrane

latente 1 (LMP1) et LMP2A, l'induction du trafic des cellules B vers le système nerveux central (SNC), et/ou d'autres mécanismes inconnus. (13)

Figure 3 : Frise chronologique d'apparition de la SEP et implication de L'EBV



Source: *Multiple Sclerosis and Related Disorders, Volume 58, February 2022*

Ce schéma montre que l'infection par L'EBV augmenterait le risque de déclarer une SEP, cependant si les personnes à risque se vaccinent, la cascade biologique qui conduit à la maladie pathologique serait évitée.

D'après Debouverie et Mathey “ Chez les patients adultes ayant une SEP, la séroprévalence pour l'EBV est estimée à plus de 99,5 % alors qu'elle n'est que de 94 % dans la population générale.” De plus “La relation EBV et SEP a conduit certains auteurs à formuler l'hypothèse que la prévention et/ ou le traitement de l'infection par EBV pourrait diminuer la prévalence ou la sévérité de la SEP.” (8)

Cependant les données épidémiologiques suggèrent que l'infection par l'EBV est nécessaire mais pas suffisante pour qu'une personne développe une SEP.

#### d) Tabac

Les recherches montrent que la prévalence du tabagisme est liée au risque global de développement et de progression de la SEP au niveau de la population (14) (13). Le risque associé au tabagisme augmente avec la durée et l'intensité du tabagisme. Il est plus important chez les hommes que chez les femmes.(15)

D'après certaines études, les substances contenues dans le tabac peuvent déclencher des réponses inflammatoires conduisant à la perte de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique. D'autres études ont rapporté que la fumée de tabac est une source de cyanure d'hydrogène et d'autres métabolites, tels que le thiocyanate, qui induisent la démyélinisation de la matière blanche. De plus les recherches montrent que le tabagisme peut avoir divers effets inflammatoires, comme le recrutement de médiateurs et de cellules inflammatoires (par exemple, les macrophages et les monocytes). Enfin la nicotine et l'acroléine ont été associées à des effets immunomodulateurs qui influencent la SEP ; ces substances peuvent entraver la réponse des cellules T et la fonction de différentes cellules présentatrices d'antigènes dans l'organisme. (14)

Le tabagisme peut interagir aussi avec d'autres facteurs, tels que l'exposition aux rayons ultraviolets, les gènes responsables et le virus d'Epstein-Barr, pour augmenter le risque de SEP

#### e) Obésité

L'obésité et le manque d'activité physique contribuent à favoriser le développement de la sclérose en plaques. En effet, le régime alimentaire exerce une influence sur le microbiote. De plus un régime riche en aliments transformés induirait plus aisément une inflammation. Nous constatons que l'obésité en début de vie est associée à un risque deux fois plus élevé de développer une SEP chez les hommes et les femmes, ce qui pourrait être dû, en partie, à un taux de vitamine D plus faible chez les personnes obèses. (15)

#### f) La vaccination

Certaines vaccinations sont souvent tenues comme responsables du développement de SEP. Cette hypothèse n'est pas vérifiée puisqu'il n'a pas été prouvé que la vaccination augmente le risque de développer cette pathologie.

Pour réfuter cette idée préconçue, de nombreuses études se sont penchées sur le sujet. *J. L. Frederikse et al* par le biais d'une revue complète de la littérature via l'article « Vaccines and multiple sclerosis » (16) ont recensé et analysé 51 articles jugés pertinents sur cette thématique.

Aucun lien entre l'administration des vaccins étudiés (VHB, VPH, la grippe saisonnière et le H1N1, la MFR, la variole, le BCG, la poliomyélite, le tétanos, la diphtérie, la varicelle, la rage, la coqueluche, la fièvre typhoïde et le choléra) et le risque de développer une SEP post vaccinale n'a été démontré.

Pour les autres vaccins, aucune augmentation du risque n'a été constatée, notamment les vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, le tétanos, la diphtérie, la coqueluche, le VHA, la variole, la varicelle, le méningocoque, le pneumocoque, la typhoïde ou l'anthrax. Par ailleurs, il n'y avait pas d'augmentation du risque de développer une poussée après une vaccination contre le VHB, le tétanos, l'encéphalite à tiques, la grippe saisonnière et le H1N à l'exception de la vaccination contre la fièvre jaune.

En effet cette dernière a été observée sur la base d'une petite série de cas en Argentine (7 patients atteints de SEP rémittente).

Par ailleurs, il est à noter le caractère hétérogène de ces études (tel que le changement de vaccin contre la grippe saisonnière) rendant en cela l'aboutissement difficile d'une conclusion.

L'impression générale qui ressort de cette étude est qu'à l'exception de la vaccination contre la fièvre jaune, les vaccinations dans le cadre de la SEP semblent être sûres. Elles n'augmentent ni le risque de développer la maladie ni celui de déclencher une poussée de SEP.



## C. Physiopathologie

La physiopathologie de la SEP est un mécanisme complexe et pas encore complètement élucidé reposant sur plusieurs théories. Elle met en jeu de nombreux acteurs du système immunitaire. Ce dernier est activé de manière inappropriée dû à divers facteurs dont la prédisposition génétique et un évènement déclenchant.

L'apport des modèles animaux au service de la recherche sur la SEP est important. L'EAE (encéphalomyélite auto immune expérimentale) est le modèle d'auto-immunité le plus étudié, et est un excellent modèle d'animal d'inflammation du SNC. Il consiste en l'immunisation d'un animal avec des antigènes ou des peptides dérivés de la myéline ou en un transfert de lymphocytes reconnaissant spécifiquement ces peptides. Ces modèles partagent plusieurs caractéristiques cliniques et histologiques de la SEP.

Nous allons aborder dès à présent les différents mécanismes impliqués dans la physiopathologie de la SEP. (17)

### a) Activation périphérique hors SNC

Des pathogènes tels que l'EBV (Epstein-Barr virus), multiples bactéries ou encore divers facteurs environnementaux peuvent être à l'origine d'une activation inappropriée du système immunitaire résultant à une inflammation du système sanguin périphérique. L'une des théories initiant ce processus immunitaire serait par mimétisme moléculaire. C'est-à-dire qu'il y aurait une analogie de structure entre l'agent pathogène et les éléments du soi. Ainsi, les cellules immunitaires attaqueraient ces éléments du soi et seraient responsables de l'activation du système immunitaire. Cette activation conduit à l'exposition d'auto/exo antigènes tels que la protéine basique de la myéline (MBP) et la glycoprotéine oligodendrocytaire de la myéline (MOG) aux cellules immunitaires. Ainsi ces auto/exo antigènes seront présentés à des lymphocytes T (LT) naïfs via des cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Cette présentation aura pour conséquence la différenciation des LT CD4+ en profil Th1 ou Th17. (17) (18) Ainsi, cette étape conduit à l'activation du système immunitaire.

## b) Effraction de la barrière hémato-encéphalique (BHE)

Ces lymphocytes au profil TH1/TH17 vont ensuite migrer et traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) par le biais de molécules d'adhésion (VLA 4) et de migration (sphingosine-1-phosphate) et seront réactivés dans le SNC.

Il est à savoir que la perméabilité de la BHE est variable dans le temps. En effet, elle est plus importante au cours des poussées et diminue ensuite.(19)

D'une part, ces lymphocytes CD4+ activés vont produire des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interféron- $\gamma$  (IFN-  $\gamma$ ) ou l'interleukine (IL)-2 permettant le recrutement puis l'activation d'autres cellules du système immunitaire entraînant une inflammation locale et une destruction tissulaire.

D'autre part, les macrophages présents au sein du SNC produisent en parallèle des radicaux libres qui, associés à l'IL-1 $\beta$  affectent l'intégrité de la BHE en dégradant la matrice extracellulaire. Cette dégradation permet aux molécules et cellules effectrices de rejoindre le parenchyme cérébral. (20)

## c) Initiation du processus lésionnel

### 1. Immunité innée

Différentes cellules de l'immunité sont impliquées dans le développement de la maladie.

Parmi elles, les cellules Natural Killer (NK) ont un rôle controversé dans la physiopathologie de la SEP. D'une part, selon le modèle d'EAE, leur blocage induirait une exacerbation de la maladie, et d'autre part, plusieurs études montreraient un rôle pro-inflammatoire en lien avec leur interaction avec les LT et les lymphocytes B (LB).(21)

Les polynucléaires neutrophiles jouent également un rôle important dans l'EAE et plus précisément dans la neuro-inflammation. Ils agissent en recrutant localement des cellules immunitaires, en permettant la maturation de cellules dendritiques et l'initiation

de la maladie. Ils amplifient la perméabilité de la BHE permettant l'infiltration de leucocytes au sein du SNC. (21)

Les mastocytes sont retrouvés également dans divers endroits (méninges, plexus choroïdes) et en particulier au sein des lésions chroniques actives.

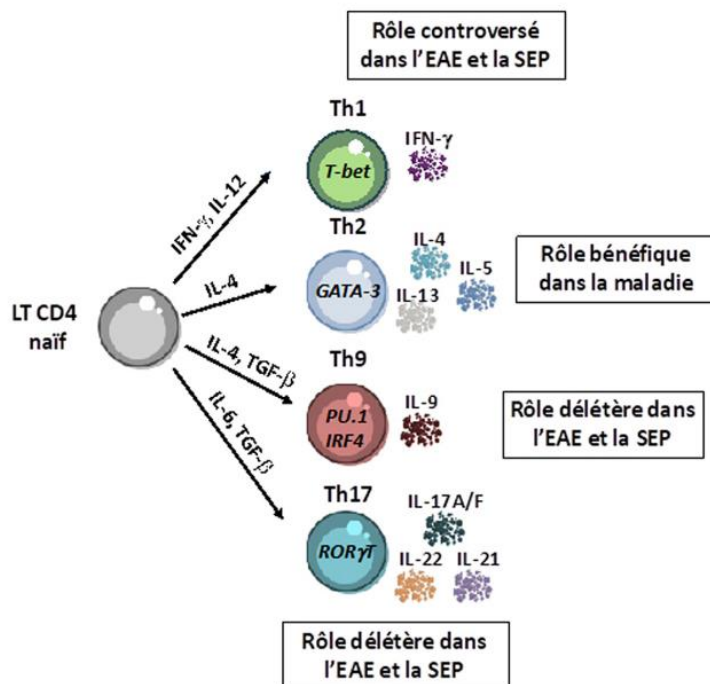
En outre, les macrophages représentent la majorité des cellules infiltrant les lésions dans la SEP notamment les lésions dites actives (hypercellulaire). Ils agissent aussi en favorisant le recrutement d'autres effecteurs lymphocytaires ou myéloïdes et en produisant des chimiokines. (21)

Enfin les astrocytes et la microglie activés (cellules appartenant au tissu glial) sont capables de produire des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL1, l'IL6 et le TNF (Tumor Necrosis Factor) ainsi que des chimiokines. Les astrocytes participent également au recrutement de cellules de l'immunité adaptative telles que les lymphocytes Th17 qui jouent un rôle majeur dans la physiopathologie de la SEP. (21)

## 2. Immunité adaptative :

L'immunité adaptative est fortement impliquée dans la physiopathologie de la SEP par le biais notamment des LT CD4+. Ces derniers orchestrent la réponse auto-immune.

Figure 4 : Rôle des principales sous-populations des lymphocytes T CD4+ dans l'inflammation du SNC(17)



Les lymphocytes T CD4+ naïfs se différencient en profils immunitaires distincts sous l'action de différentes cytokines (Figure 4). Par exemple, en présence de l'IL-12, le LT CD4+ naïf se différencie en LT Th1 caractérisé par l'expression du facteur de transcription T-Bet et par la sécrétion de l'IFN- $\gamma$ . Celui-ci induit l'expression du CMH de classe II dans le SNC, déclenche la production de chimiokines qui attirent et activent les macrophages et les monocytes dans le SNC. D'autre part, les lymphocytes Th17 jouent un rôle essentiel dans l'altération de la BHE favorisant l'infiltration des cellules dans le SNC via la production d'IL-17 et d'IL-22. Inversement, le profil Th2 a tendance à inhiber la sécrétion de cytokines pro-inflammatoire et à améliorer les symptômes de l'EAE en diminuant la démyélinisation.

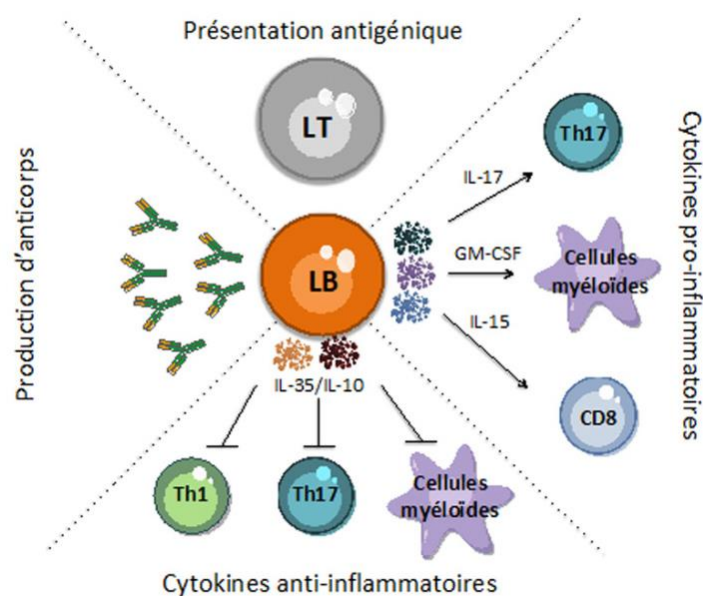
Les LT CD8+ sont beaucoup plus présents au sein des lésions actives de la substance blanche par rapport aux LT CD4+ (jusque 50 fois plus). De plus, ils sont présents dès la genèse de la pathologie. Ils jouent un rôle clé via leur action cytotoxique (perforine/granzyme) entraînant une démyélinisation. En effet, nous reportons une relation positive entre le nombre de LT CD8+ et la sévérité de l'atteinte axonale, responsable du degré de handicap.(17)

L'implication des LB dans la SEP est prouvée par la présence de bandes oligoclonales d'immunoglobulines (Ig) dans le LCR chez plus de 95 % des patients (17). Ces bandes oligoclonales, non isolées dans le sérum des patients seraient la conséquence de la production locale d'Ig par les lymphocytes B au sein du LCR. D'une part, les lymphocytes B par leur capacité à se différencier en plasmoblastes, produisent des anticorps qui induirait une démyélinisation ainsi qu'une activation du complément. D'autre part, ils jouent un rôle crucial dans la présentation de l'antigène aux lymphocytes T et modulent la réponse immune via la production de facteurs solubles (cytokines pro inflammatoire IL-6, IL12, IL-17) (22).

Il est important de noter que certaines populations de LB auraient un effet bénéfique dans la SEP, avec la production d'IL-10, cytokine anti- inflammatoire et régulatrice (22).

C'est pourquoi les LB représentent une cible de choix pour les traitements de la SEP et notamment les anticorps monoclonaux anti-CD20 tels que le Rituximab, ou l'Ocrelizumab.

Figure 5 : Rôles multiples des lymphocytes B dans la SEP(22)



La figure 5 illustre les différents rôles du LB dans le processus de développement de la SEP. En effet, pour résumer, le LB permet la présentation de l'antigène au LT, a un rôle régulateur par l'intermédiaire de la production de cytokines anti-inflammatoires, mais aussi un rôle pathogène par le biais de la production de cytokines pro-inflammatoires et celle d'anticorps. (22)

#### d) Amplification du processus lésionnel

La conséquence des différents processus vus précédemment est la démyélinisation de la gaine de myéline, indispensable au bon influx nerveux médiée entre autres par les LT CD8+ avec leur action lytique et les LB avec l'activation du complément. Ainsi, tous les médiateurs évoqués ci-dessus participent à une amplification du processus inflammatoire. (18)

#### e) Lésions secondaires – Dégénérescence

Enfin, il existe un entretien de ce processus lésionnel et de l'inflammation intracérébrale créant un environnement cytotoxique local à l'origine d'une gliose. Cette dernière correspond à une prolifération des cellules gliales au niveau de la lésion pour former une cicatrice conduisant à une souffrance neuronale et à une démyélinisation de la gaine de myéline.

Une remyélinisation est possible par les oligodendrocytes sur les lésions jeunes. En revanche au fil du temps les lésions deviennent irréversibles par destruction de la gaine de myéline.(19)

### D. Signes cliniques

Les symptômes de la SEP sont très variables selon les individus atteints, la forme de la SEP et le stade de progression de la pathologie.

## **a) Les deux évènements de bases**

**La poussée** est définie comme l'apparition, la réapparition ou l'aggravation de symptômes neurologiques supérieure au délai de 24 heures et à la distance de d'un mois d'une dernière poussée. Cette notion inclut les syndromes cliniques isolés (SCI) (23).

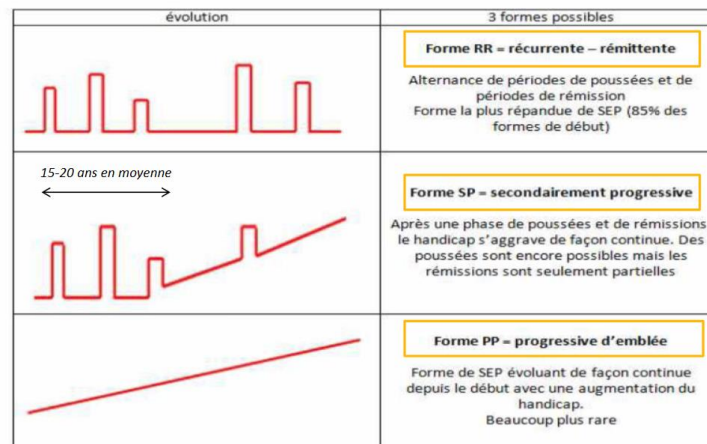
**La progression** est définie comme l'aggravation continue de symptômes neurologiques sur une période d'au moins de 6 mois étant une cause majeure de handicap chez des patient atteints de SEP (24).

## **b) Les formes cliniques**

Le consensus de 1996 basé sur ces deux notions décrit trois phénotypes évolutifs de la pathologie (25) :

- **la forme récurrente – rémittente**
  - ⇒ composée exclusivement de poussées et de rémissions
- **la forme secondairement progressive**
  - ⇒ évolution naturelle de la forme récurrente –rémittente avec une phase de progression succédant à la phase rémittente
- **la forme primaire progressive**
  - ⇒ la progression est présente dès le début de la pathologie

Figure 6 : Les formes possibles de SEP d'après le cours sur la sclérose en plaques du Dr Demaret(18)



Cette classification a été révisé par le même groupe en 2013 avec la description de 2 nouveaux phénotypes : le syndrome cliniquement isolé (SCI) et le syndrome radiologiquement isolé (SRI) et, également, 2 nouvelles caractéristiques : l'activité de la maladie et la progression de la maladie (25) :

- Le SCI est la première manifestation de la pathologie en lien avec une atteinte inflammatoire et démyélinisante mais sans le critère de dissémination temporelle.
- Le SRI est la découverte fortuite d'anomalies en imagerie sans aucun signe clinique associé.

## c) Les symptômes

### 1. Les poussées inaugurales

Dans les formes RR, la première poussée correspond souvent à un des tableaux suivant :

- Névrite optique rétrobulbaire :

25% des patients présentent ce signe clinique, il s'agit d'une baisse de l'acuité visuelle qui s'installe sur quelques heures à jours. Elle s'accompagne de douleurs



périorbitaires et au niveau du champ visuel, un scotome central ou paracentral est retrouvé. Le patient récupère sa fonction visuelle dans 80% des cas en 6 mois. Après récupération de la névrite optique, un phénomène d'Uhthoff peut se manifester par une baisse transitoire de quelques minutes de l'acuité visuelle survenant à l'effort ou lors d'une augmentation de la température corporelle. (26)

- Myélite aiguë :

Elle se caractérise par des troubles sensitifs de membres (picotements, fourmillements, sensations d'hypoesthésie, douleurs, décharges...) Le signe de Lhermitte est très évocateur : impression de décharge électrique, très brève le long de la colonne vertébrale, qui se déclenche à la flexion de la tête vers l'avant. Il reflète la démyélinisation des cordons postérieurs de la moelle cervicale. (26)

- Atteinte du tronc cérébral et du cervelet

Elle se traduit souvent par des vertiges (syndrome vestibulaire central) et une diplopie (perception de deux images pour un seul objet) par paralysie oculomotrice.

Une ataxie cérébelleuse est rencontrée dans plus de 10% des cas dans la phase initiale de la maladie, il s'agit d'une atteinte du cervelet provoquant une incoordination des mouvements volontaires avec une force musculaire conservée. D'autres symptômes peuvent être retrouvés comme une surdité unilatérale, des déséquilibres...(26)

## **2. Signes moteurs déficitaires et atteinte pyramidale**

L'atteinte pyramidale est très fréquente au cours de la SEP en effet 80% des patients présentent cette atteinte. Elle est constante dans les formes évoluées progressives ou rémittentes avec séquelles. Le déficit paraparétique qui est un trouble de la marche d'apparition insidieuse est le mode de début le plus habituel des formes progressives primaires. L'atteinte pyramidale est responsable de l'hyperréflexie qui est le plus souvent présente, mais une aréflexie tendineuse a été notée dans certains cas de SEP.(26)

### **3. Atteinte cérébelleuse et autres atteintes motrices**

Ils sont très fréquemment associés à un stade évolué de la maladie, réalisant la marche cérébellospasmodique, dite « en canard ». Le tremblement est aussi un signe majeur des atteintes cérébelleuses évoluées de la SEP.

### **4. Atteintes du tronc cérébral et nystagmus**

Ils se caractérisent sous forme de troubles oculomoteurs comme la diplopie, le nystagmus qui peut être uni ou bilatérale, le plus fréquent est le nystagmus pendulaire, les troubles vestibulaires comme les vertiges, sur surdité ou les acouphènes.

### **5. Troubles sphinctériens et génitaux**

Il s'agit d'une des causes les plus importantes de handicap dans la SEP. Les troubles les plus fréquents sont la miction impérieuse (85 %) responsable d'une incontinence à un moment ou un autre dans deux tiers des cas, la pollakiurie (82 %), l'incontinence urinaire (63 %), la dysurie (49 %), l'interruption du débit (43 %), une sensation de miction incomplète (34 %) et l'énurésie (14 %) qui surviennent à des degrés divers chez environ 75 % des patients. Le schéma le plus fréquemment retrouvé est le syndrome clinique d'hyperactivité vésicale. Les troubles sexuels sont également très fréquents, jusqu'à 82 % chez l'homme et 52 % chez la femme. (26) Les troubles de l'érection sont associés aux troubles urinaires et à une atteinte pyramidale des membres inférieurs. Ces troubles sont liés à l'atteinte spinale mais la part des phénomènes psychiques peut être importante. Chez la femme, les plaintes les plus fréquentes sont représentées par la perte de la libido, une diminution de la lubrification vaginale, une insensibilité locale et l'absence d'orgasme.

### **6. Troubles psychiatriques et neuropsychologiques**

La dépression est très fréquente chez les patients atteints de SEP, elle touche entre 25 et 55 % de ces patients. Le tableau clinique est classique, avec une tristesse, un ralentissement, un émoussement affectif avec retrait et une perte de motivation. Sa sévérité reste cependant, dans la plupart des cas, légère à modérée. (26) Son étiologie reste incertaine, il est difficile de savoir si elle est due à l'atteinte inflammatoire ou si elle n'est que consécutive à la pathologie et ses répercussions. Les taux de suicides sont supérieurs à ceux de la population générale. En outre, les troubles affectifs bipolaires sont plus fréquents dans la SEP mais un lien génétique n'a pas été

fermement établi. De plus l'anxiété est présente aussi notamment lors de l'annonce du diagnostic. Elle représente un symptôme invalidant et est associée à la dépression, elle renforce les idées suicidaires.

L'euphorie est un symptôme décrit aussi dans la SEP, caractérisée par un état permanent d'optimisme et de satisfaction malgré un état d'invalidité dont le patient est conscient. Elle est plus fréquente dans les stades évolués de la maladie. Il a été suspecté un lien entre le degré d'atteinte cérébrale (lésions frontales, limbiques et des ganglions) et l'euphorie. Parmi les autres troubles, le rire ou pleure spasmodique possèdent également une étiologie neurologique. Dû à une atteinte pseudo-bulbaire, présent chez 7 à 10% des malades évoluant depuis plus de 10 ans, ce syndrome se manifeste par une alternance entre rires et pleurs, sans que ces expressions ne soient corrélées aux émotions internes ou à l'humeur du moment, incontrôlables dans leur déclenchement, leur intensité et leur durée. (26)

D'autre part l'hyper-expressivité émotionnelle s'agissant d'une perte de contrôle émotionnel est observable aux stades précoces de la maladie. Le malade exprime des changements rapides, répétés et spontanés de son état affectif : émergence brusque et non maîtrisée d'un affect inadapté dans sa durée et son intensité. La prévalence serait de 30 %.(27)

## **7. Autres symptômes**

La fatigue touche entre 75% et 95% des patients atteint de SEP. C'est un symptôme souvent négligé mais qui impacte grandement la vie quotidienne des patients. Deux types ont été définis : la fatigue aiguë apparue depuis moins de 6 semaines et la fatigue chronique persistante, qui est présente plus de 50 % du temps depuis plus de 6 semaines. Difficile à évaluer, elle possède des caractéristiques à la fois physiques et psychologiques mais ses mécanismes physiopathologiques ne sont à ce jour pas encore précisément déterminés.(27)

Les troubles cognitifs sont fréquents, ils toucheraient 40 à 60% des patients. Les déficiences concernent la plupart du temps la mémoire, l'attention, la vitesse de traitement de l'information et les capacités visio-spatiales.

Les douleurs sont très fréquentes au cours de la SEP. La prévalence est variable elle va de 29 à 55 %. Ces douleurs sont représentées pour moitié par des douleurs de type neuropathiques. Les contractures et les douleurs lombaires sont également fréquentes.(26)

## E. Diagnostic

Il n'existe pas de test permettant de faire le diagnostic du SEP, en effet il est basé sur la construction de faisceaux d'arguments, notamment la dissémination des symptômes dans le temps et l'espace (dissémination temporelle et spatiale) (24).

- La dissémination spatiale est définie par les atteintes de plusieurs zones du cerveau. Elle peut être mise en évidence par un examen clinique et l'IRM.
- La dissémination temporelle est définie par la succession d'épisodes neurologiques dans le temps. De la même façon que la dissémination spatiale, la mise en évidence de cette dissémination peut être réalisée cliniquement mais aussi à l'aide d'une imagerie par résonance (IRM) avec l'apparition de nouvelles lésions successives sur les IRM. Depuis 2017, devant un SCI typique, la confirmation d'une synthèse intrathécale d'IgG sans autre anomalie du liquide cébrospinal (LCS), permet de retenir le diagnostic de SEP. La synthèse intrathécale d'IgG permet de se substituer à la dissémination temporelle dans cette situation clinique spécifique. (25)

### a) Le diagnostic clinique

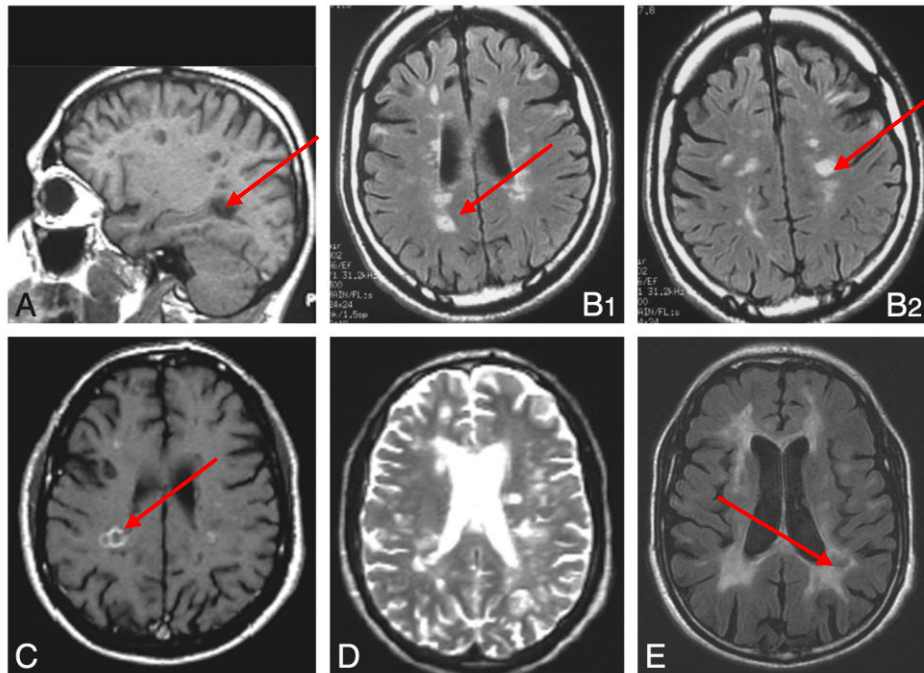
Il se base sur un faisceau d'arguments cliniques que l'on retrouve fréquemment dans la maladie comme la marche très souvent perturbée, les troubles sensitifs, la névrite optique rétrobulbaire (NORB), la baisse d'acuité visuelle, et les troubles vésico-sphinctériens. Ils sont liés à la localisation de la plaque. (18) (28)

## b) L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

Devant un tableau clinique évocateur, l'IRM est l'examen clé pour confirmer le diagnostic de SEP. L'IRM encéphalique et éventuellement complétée par une IRM médullaire mettant en évidence l'inflammation avec apparition de plaques démyélinisantes multifocales dans la substance blanche et la substance grise. L'IRM médullaire sera le premier examen proposé devant une myélite et l'IRM des nerfs optiques devant une suspicion de neuropathie optique. L'administration d'un agent de contraste à base de gadolinium (Gd) est importante et permet de visualiser les lésions sous forme d'hypersignaux. Les lésions sont ovoïdes, de plus de 3mm et sont localisés soit dans la substance blanche périventriculaire, dans le cervelet ou tronc cérébral ou médullaire. (28) Il existe plusieurs méthodes pour visualiser ces lésions :

- la séquence FLAIR (" Fluid Attenuated Inversion Recovery ") : Cette séquence est adaptée pour la recherche des lésions de la substance blanche telle que les AVC, les démyélinisations inflammatoires (SEP). Elle permet de visualiser l'ensemble des lésions, indépendamment du moment de leur survenue, sous forme de taches blanches appelées "hypersignal".
- La séquence pondérée en T1 permet de rechercher des lésions anciennes qui apparaissent sous la forme d'hyposignaux : "trous noirs" ou "taches noires - sombres" sur l'image. La séquence T1 est par ailleurs utilisée pour rechercher des lésions récentes actives et inflammatoires après injection intraveineuse de produit de contraste (Gadolinium). Le gadolinium induit des hypersignaux sur des images pondérées en T1. Avec cette technique, dans le cas de la SEP, les lésions récentes apparaissent alors sous la forme de "taches blanches" très intenses ou "hypersignal". En effet, au sein des nouvelles lésions, l'inflammation provoque une rupture de la barrière hémato-encéphalique, permettant le passage du produit de contraste. On parle alors de lésions qui "prennent le contraste".
- Sur les séquences pondérées en T2, les lésions apparaissent sous la forme d'hypersignaux de la substance blanche (le liquide cébrospinal apparaît blanc lors de ces séquences). T2/FLAIR (fluid attenuation inversion recovery) est une séquence T2 (28)gnal du LCS, qui apparaît en hyposignal, permettant une meilleure différenciation avec les lésions. (29)

Figure 7 : Imagerie cérébrale dans la sclérose en plaques (28)



Ces images nous montrent différentes coupes de cerveau avec une intensité du signal plus au moins élevé en fonction de la méthode choisie et des lésions. L'image A nous montre les « trous noirs » dans la substance blanche c'est une IRM en séquence T1, il s'agit de lésions anciennes. L'image B est une IRM en séquence FLAIR, nous observons des hypersignaux à prédominance périventriculaire. L'image C est une IRM en séquence T1 avec injection de Gadolinium, il y a plusieurs lésions périventriculaires. L'image D est une IRM en séquence T2 avec des hypersignaux à prédominance périventriculaire. L'image E représente une IRM en séquence FLAIR chez un patient ayant une maladie évoluée, il y a des hypersignaux confluents de la substance blanche associés à une atrophie corticale.

Ces arguments d'imagerie ainsi que les arguments cliniques sont repris dans les critères de diagnostic de McDonald de 2017 présentés dans la figure 6 (révisé d'après les critères McDonald de 2010).

Figure 8 : Critères de McDonald 2017 pour le diagnostic de la SEP d'après Kwiatkowski (23)

Présentation clinique	Données complémentaires indispensables au diagnostic de SEP rémittente
≥ 2 poussées cliniques, données cliniques témoignant d'au moins 2 lésions	Aucune
≥ 2 poussées cliniques, données cliniques témoignant d'une seule lésion	DIS : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique impliquant une lésion dans un site différent OU par IRM
Une poussée clinique, données cliniques témoignant d'au moins 2 lésions	DIT : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU par la présence d'une synthèse intrathécale d'IgG
Une poussée clinique, données cliniques témoignant d'une seule lésion	DIS : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique impliquant une lésion dans un site différent OU par IRM DIT : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU par la présence de bandes oligoclonales surnuméraires dans le LCS

*SEP [DIS : dissémination spatiale ; DIT : dissémination temporelle ; IRM : imagerie par résonnance ; LCS : liquide cébrospinal]*

Ces critères stipulent que chez des patients ayant eu un premier épisode démyélinisant et réunissant les critères de Barkhof\*, l'apparition d'une lésion rehaussée par le gadolinium dans un territoire ne correspondant pas à la poussée initiale, sur une IRM réalisée au moins 3 mois après le début des troubles, est suffisante. En l'absence de cette anomalie, il est nécessaire de mettre en évidence une nouvelle lésion sur une séquence pondérée en T2 sur une IRM réalisée après l'IRM de référence. L'IRM de référence pour les lésions T2 doit toujours avoir été réalisée au moins 3 mois après le début clinique puisqu'une nouvelle lésion peut apparaître en fin d'épisode après la première IRM. Les examens doivent être comparables (même champs, mêmes séquences, même positionnement).

\*Selon Barkhof, la dissémination spatiale peut être retenue si 3 des 4 critères suivant sont retrouvés :

- Au moins neuf lésions hyperintenses en T2 ou une lésion prenant le contraste
- Une lésion infratentorielle
- Une lésion juxtacorticale
- 3 lésions périventriculaires

Ces critères de dissémination spatiale ont été revus et simplifiés en 2006 par Swanton et sont toujours d'actualité suite au consensus MAGNIMS : cette dernière pourra être retenue si on détecte une lésion en hypersignal T2 évocatrice dans au moins 2 des 4

localisations suivantes : juxtacorticale, périventriculaire, sous tentorielle et médullaire.(26)

### c) La biologie : étude du LCR

La mise en évidence de bande oligoclonales (production d'immunoglobuline) dans le LCR montre la présence d'une inflammation au niveau du SNC. La technique de référence est la focalisation isoélectrique plus sensible que l'immunoélectrophorèse simple ou l'immunofixation. L'augmentation de l'index IgG dans le LCR témoignant d'une synthèse intrathécale et/ou d'une rupture de la barrière hématoencéphalique contribue aux critères diagnostiques. De plus, la réaction lymphocytaire (> 4mm<sup>3</sup>) témoigne également d'une réaction inflammatoire, présente dans 50% des cas mais dépassant rarement 35/mm<sup>3</sup>. (17) D'autres éléments sont moins spécifiques mais ils peuvent permettre le diagnostic différentiel : dans 25% la protéinorachie est augmentée en restant inférieure à 1g/L, une cytorachie composée d'éléments nucléés (lymphocytes et plasmocytes) souvent inférieure à 50 éléments/mm<sup>3</sup> et l'élévation des gammaglobulines dans 70% des cas. (29)

### d) Le diagnostic différentiel

Les épisodes inflammatoires du SNC isolés comme la névrite optique auto immune idiopathiques représentent le principal diagnostic différentiel mais sont écartés par l'absence de dissémination spatiale et temporelle.

Les névrites optiques ischémiques sont écartées grâce à l'IRM des nerfs optiques qui aide au diagnostic différentiel, cependant le principal diagnostic différentiel est la NORB idiopathique. Dans ce cas il n'y a pas de rechutes dans d'autres régions du SNC. On observe beaucoup plus rarement des NORB à rechutes, sans autre atteinte du SNC. (26)

Les maladies inflammatoires systémiques comme la sarcoïdose, la maladie de Behçet, le lupus érythémateux disséminé, la maladie de Gougerot-Sjögren, les maladies cérébrovasculaires à attaques successives peuvent ressembler à une SEP rémittente. A l'aide de l'interrogatoire (altération de l'état général, atteinte d'un autre organe), de



la biologie (syndrome inflammatoire dans le sang) et l'étude du LCR (absence de bandes oligoclonales) permet d'exclure le diagnostic de SEP. Les atteintes neurologiques localisées, même si elles évoluent par poussées, doivent nécessiter la recherche de tumeur, une malformation vasculaire ou une compression médullaire. La neuro-imagerie éliminera ces diagnostics.(29)

## F. Stratégies thérapeutiques

Les objectifs du traitement sont d'atteindre le **NEDA** : « No Evidence of Disease Activity” c'est-à-dire :

- ⇒ pas de nouvelles poussées
- ⇒ pas d'évolution du handicap
- ⇒ pas de nouvelles lésions à l'IRM



- ⇒ traitement des symptômes
- ⇒ prévention des complications liées au handicap
- ⇒ soutien et accompagnement social des patients et de leurs aidants

**!/\** Il n'existe pas de traitement curatif de la SEP .

D'après le cours sur la SEP du Dr Frimat, les traitements de fond recommandés en première intention dans la SEP sont :

- les interférons  $\beta$
- l'Acétate de glatiramère
- Tériflunomide
- Diméthylfumarate

et hors AMM : le Mycophénolate mofétil, l'Azathioprine et le Méthotrexate.

En deuxième intention, les traitements de fond recommandés dans la SEP sont :

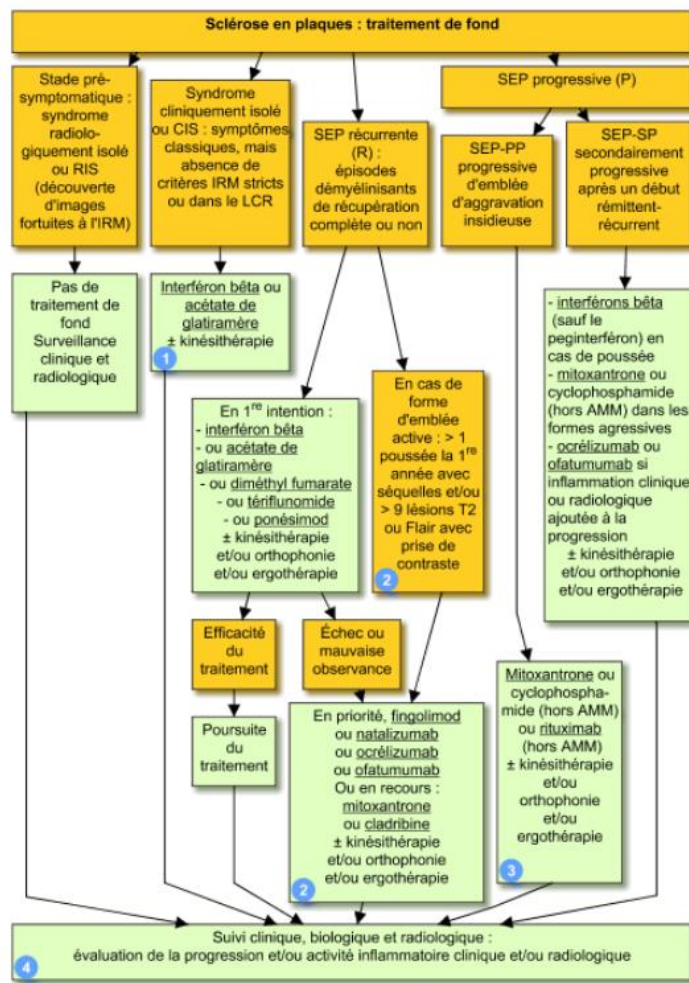
- Natalizumab
- Fingolimod
- Cladribine
- Ocrélizumab

- Ofatumumab

et hors AMM le Rituximab.

En troisième intention, les traitements recommandés sont le Mitoxantrone et hors AMM, le Cyclophosphamide.

Figure 9 : Arbre décisionnel de la prise en charge de la SEP d'après Vidal Reco



Cet arbre décisionnel permet de synthétiser toute les notions évoquées dans cette partie.

### 3. Traitements symptomatiques

Ils permettent d'atténuer les symptômes du patient et d'améliorer sa qualité de vie au quotidien pour rendre la maladie plus supportable.

La prise en charge de **la spasticité** repose sur la kinésithérapie pour lutter contre la l'hypertonie et améliorer l'état moteur du malade. Le baclofène (LIORESAL®), le dentrolène (DANTRIUM®) et certaines benzodiazépines peuvent contribuer à la relaxation des muscles. D'autres traitements peuvent être utilisés comme l'injection de toxine botulique intramusculaire, l'installation d'une pompe intrathécale de baclofène et le cannabis thérapeutique actuellement en expérimentation (30).

La prise en charge de **la douleur et des troubles sensitifs** repose sur des traitements anti épileptiques comme la gabapentine (NEURONTIN®), la prégabaline (LYRICA®), le clonazepam (RIVOTRIL®) ou la carbamazépine (TEGRETOL®) et les antalgiques classiques ( paracétamol, AINS...). Certains antidépresseurs sont utiles grâce à leurs propriétés anti-douleur comme l'amitriptyline (LAROXYL®) ou la duloxétine (CYMBALTA®). L'électrostimulation transcutanée peut également être utile sur certaines douleurs neuropathiques (30).

La prise en charge **des troubles urinaires** améliore le confort au quotidien et la qualité de vie du patient. L'objectif est d'assurer la vidange complète de la vessie sans fuite urinaire et d'éviter le risque d'infections urinaires. En cas d'hyperactivité de la vessie avec polyurie, on utilise des traitements anticholinergiques comme la solifénacine (VESICARE®), le chlorure de trospium (CERIS®). On utilise également des alphabloquants pour diminuer la contracture du sphincter de l'urètre et ainsi améliorer la vidange vésicale. Le plus utilisé est l'alfuzosine (XATRAL®).

La prise en charge **des troubles intestinaux** consiste en l'application des règles hygiéno-diététiques (adapter le régime alimentaire, avoir une activité physique et boire de l'eau régulièrement). Si ces mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas, on peut avoir recours à des suppositoires, type Eductyl®, à des lavements, type Microlax® ou Normacol® ou à des laxatifs doux (30).

Parfois certains patients souffrent de **troubles sexuels** qui peuvent avoir plusieurs origines. Des traitements médicamenteux peuvent aider, notamment pour les troubles de l'érection (sildénafil) ou les troubles de la lubrification vaginale. Le patient peut aussi faire appel à un sexologue.

**La fatigue** est une problématique très présente chez une grande majorité des patients et un marqueur important de l'altération de la qualité de vie. Les recours thérapeutiques conventionnels sont souvent peu efficaces. Il ne faut pas écarter le recours aux médecines douces en alternative. Les techniques de relaxation sont également un atout dans cette prise en charge. Au CHL, des séances d'éducation thérapeutique par thème sont mises en place, animées par une infirmière, de façon ludique pour aider à trouver des astuces.

Enfin à différents moments de la maladie, **des réactions anxieuses ou dépressives** peuvent apparaître. Il est important que le patient soit accompagné par un psychologue et qu'il ne se sente pas seul face à la maladie. Parfois, un traitement anxiolytique ou antidépresseur peut être proposé (30).

#### 4. Traitement des poussées

Les traitements de référence des poussées sont les glucocorticoïdes. La méthylprednisolone est la molécule de choix en raison de ses effets anti-inflammatoires et à forte dose, pour sa capacité à diminuer la réponse immunitaire. Elle s'utilise par voie IV à une posologie de 1 g par jour pendant 3 à 5 jours (31). La méthylprednisolone réduit la durée et l'intensité des poussées cependant aucune étude ne montre son rôle dans la prévention des poussées ou l'évolution favorable du handicap.

#### 5. Traitement de fond

Ils ont pour objectif de réduire le nombre de poussées et de ralentir la fréquence du handicap. Les traitements de fond agissent sur la réponse immunitaire soit de façon immunomodulatrice ( en modifiant l'équilibre de certains systèmes immunologiques comme le réseau des cytokines) soit de façon immunosuppressive ( en interférant avec le cycle cellulaire des cellules immunocompétentes )

## 1. Les immunomodulateurs

Les Interférons bêta et l'acétate de Glatiramère font partis des traitements de première intention. Ils ont montré une efficacité réelle mais modeste, versus placebo, pour réduire la fréquence des poussées et freiner l'aggravation du handicap à court terme.

**Les interférons (IFN)** : IFN bêta-1a (AVONEX®, REBIF®) IFN bêta-1b (BETAFERON®, EXTAVIA®) Peginterféron bêta-1a (PLEGRIDY®) disposent d'une AMM en 1ère intention dans la SEP-RR et dans la SEP-SP avec persistance de poussées (sauf AVONEX® et PLEGRIDY®). Ce sont des cytokines qui ont une action immunomodulatrice du SNC en interagissant avec des récepteurs à la surface des cellules. Il y a une réduction de 30 à 40% de la fréquence des poussées et une diminution très significative de l'activité à l'IRM. Une surveillance de l'hémogramme, des transaminases et de la fonction rénale est nécessaire sous INF. Ils s'administrent par voie intra-musculaire (IM) ou sous-cutanée (SC), une à plusieurs fois par semaine (32)

**L'Acétate de glatiramère** (COPAXONE® ; GLATIRAMER®) est un traitement de 1ère intention dans la SEP-RR, en cas de contre-indication ou d'intolérance aux INF. Il réduit de 30 à 40% la fréquence des poussées à 2 ans mais sans bénéfice démontré sur l'évolution du handicap, ainsi que sur l'imagerie. Son mécanisme d'action n'est pas encore complètement élucidé et il aurait une structure proche de la gaine de myéline. Il agirait sur les cellules de l'immunité innée, telles que les monocytes et les cellules dendritiques, ainsi que sur les LB, qui modulent les fonctions adaptatives des LT. Cela induirait une sécrétion anti-inflammatoire et régulatrice des cytokines (33). Il s'administre par voie SC à la dose de 20 mg une fois par jour ou 40 mg 3 fois par semaine (32).

Le Diméthylfumarate et le Teriflunomide font partis de la deuxième génération de traitements de première ligne immunomodulateurs arrivés après 2010.

**Le Diméthylfumarate** (TECFIDERA®) semble être principalement médié par l'activation de la voie transcriptionnelle du facteur nucléaire NRF2 (Nuclear factor erythroid-derived 2-like 2). Il a une action anti-inflammatoire et neuroprotectrice par activation de cette voie (34). TECFIDERA réduit de 53% le taux de poussées par rapport au placebo, de 38% le risque de progression du handicap et de 85% le nombre

de nouvelles lésions T2 sur l'IRM. La posologie est de 480 mg par jour, sous la forme d'un comprimé de 240 mg 2 fois par jour, au moment des repas, ce qui permet une amélioration de la tolérance digestive et des bouffées congestives.

**Le Teriflunomide (AUBAGIO®)** est un traitement de 1ère intention des formes SEP-RR en alternative aux INF et à l'Acétate de glatiramère. Il a des propriétés anti-inflammatoires et inhibe de manière sélective et réversible l'enzyme mitochondriale dihydroorotate déshydrogénase (DHO-DH), qui se lie de manière fonctionnelle à la chaîne respiratoire (35). Le mécanisme d'action exact du Tériflunomide dans la SEP est encore mal connu et pourrait impliquer une réduction du nombre de lymphocytes activés (35). Il diminue de 31,5% le taux de poussées, de 29,8% la progression de handicap (EDSS) et de 67,4% la charge lésionnelle à l'IRM. La posologie est de 14mg, sous la forme d'un comprimé une fois par jour. Une surveillance des transaminases et de l'hémogramme (neutropénie) est recommandée.

Tableau 1 : Traitement ayant l'AMM dans la SEP-R en première intention (1)

Molécule	Nom commercial	Classe thérapeutique	Administration	Indication
Interféron bêta-1b	BETAFERON	Immunomodulateur	SC/2 jours	SEP-RR
Interféron bêta-1b	EXTAVIA	Immunomodulateur	SC/2 jours	SEP-RR
Interféron bêta-1a	AVONEX	Immunomodulateur	IM/semaine	SEP-RR
Interféron bêta-1a	REBIF	Immunomodulateur	SC 3 fois/semaine	SEP-RR
Interféron bêta-1a pégylé	PLEGRIDY	Immunomodulateur	SC ou IM/14 jours	SEP-RR
Acétate de Glatiramère	COPAXONE	Immunomodulateur	SC/jour ou 3 fois/semaine	SEP-RR
Diméthylfumarate	TECFIDERA	Immunomodulateur	PO 2 fois par jour	SEP-R
Teriflunomide	AUBAGIO	immunomodulateur	PO 1 fois par jour	SEP-R
Ocrelizumab	OCREVUS	Immunosuppresseur ciblé (anti-CD20)	IV/6 mois	SEP-R active
Ofatumumab	KESIMPTA	Immunosuppresseur ciblé (anti-CD20)	SC/mois	SEP-R active

IM : intramusculaire ; IV : intraveineux ; PO : per os ; SC : sous-cutané ; SEP-R : sclérose en plaques récurrente ; SEP-RR : sclérose en plaque récurrente-rémittente.

## 2. Les immunosuppresseurs

Il sont souvent réservés aux formes sévères de la maladie.

**Le Fingolimod (GILENYA®)** est indiqué en 2e intention dans les formes très actives de SEP-RR. Le Fingolimod est un modulateur des récepteurs S1P (sphingosine-1-phosphate) présents sur les lymphocytes, provoquant leur mobilisation dans les ganglions lymphatiques, empêchant ainsi leur migration dans le SNC. Dans les 4 à 6

heures suivant sa première administration, le taux de lymphocytes diminue d'environ 75 % dans le sang périphérique par rapport à la valeur initiale. (36)

Un ECG et une mesure de la pression artérielle doivent être réalisés chez tous les patients avant l'administration de la première dose de Gilenya et 6 heures après en raison du risque de troubles cardiaque (bradyarythmie). La posologie est de 0.25 mg ou 0.50 mg sous la forme d'une gélule à prendre une fois par jour (37).

**La Mitoxantrone** (ELSEP® ; MITOXANTRONE® ; NOVANTRONE®) dispose d'une AMM pour les formes très actives et associées à un handicap évoluant rapidement, en 2e intention. C'est un agent intercalant de l'ADN. In vitro, la Mitoxantrone s'est avérée inhiber la prolifération des lymphocytes B, des lymphocytes T et des macrophages et réduire la présentation d'antigène (38). Ce médicament réduit la fréquence des poussées, la progression du handicap et le nombre des lésions à l'IRM. Une surveillance hématologique est recommandée (neutropénie) ainsi qu'une surveillance par échographie durant la durée du traitement (troubles cardiaques). De plus il s'agit d'un traitement tératogène. La Mitoxantrone est administrée en perfusion pendant 6 mois à la dose de 12 mg/m<sup>2</sup> IV une fois par mois, sans dépasser 20 mg avec une dose maximale cumulée limitée à 72 mg/m<sup>2</sup> et une dose totale cumulée de 120 mg.(38)

**Le Natalizumab** (TYSABRI®) est indiqué en 2e intention chez les patients présentant une forme active de SEP-RR n'ayant pas répondu à un traitement de 1ère intention bien conduit, ou ayant une forme sévère d'évolution rapide. C'est un anti-intégrine qui se fixe à la sous-unité alpha 4 des intégrines humaines, fortement exprimée à la surface des LcT ce qui empêche leur passage à travers la barrière hémato-encéphalique. Le natalizumab agit donc en supprimant l'activité inflammatoire au site de la maladie et en inhibant le recrutement ultérieur de cellules immunitaires dans les tissus inflammatoires. Il réduit de 67% le taux de poussées, le nombre de nouvelles lésions et la progression du handicap.

La prise du natalizumab est liée à un risque accru de Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP). Il s'agit d'une infection démyélinisante rare du système nerveux central due à la réactivation du virus JC. Une sérologie à la recherche

du statut immunitaire de ce virus est à investiguer avant toute administration de natalizumab. De plus, la surveillance de cet effet indésirable fait partie du suivi obligatoire de tout patient traité par natalizumab. C'est pourquoi il est important de rappeler au patient que tout symptôme ressemblant à ceux d'une poussée de SEP doit être signalé à l'équipe médicale en urgence. Dans ce cas, une imagerie par résonance (IRM) avec produit de contraste est recommandée, un test de confirmation recherchant l'ADN du virus JC dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et des évaluations neurologiques répétées doivent être envisagés également. Dans la mesure où la LEMP est confirmée, le traitement doit être définitivement arrêté.(39). Les facteurs de risque de LEMP connus sont la lymphopénie préexistante, un âge avancé, une polymédication avec des immunosuppresseurs, un traitement par Natalizumab pendant deux ans et la présence d'une sérologie positive au virus JC.

Concernant la posologie, le traitement est administré à la dose de 300 mg, sous forme de perfusion tous les mois.(40). Depuis fin 2021, une forme SC est disponible en seringue pré remplie de 150mg. La majorité des patients traités par la forme IV est invité à basculer sous la forme SC administré exclusivement par un professionnel de santé en HDJ. (40)

**La Cladribine (MAVENCLAD®)** a une AMM dans le traitement des formes très actives de SEP-RR ou dans les SEP SP actives chez des patients en échec thérapeutique. C'est un analogue nucléosidique de la désoxyadénosine qui entraîne une déplétion sélective des LcT et des LcB. L'hémogramme doit être surveillé car il est très fréquent de retrouver des lymphopénies avec ce traitement. L'administration de ce médicament se fait sous la forme de 2 cycles de traitement de 2 semaines à 1 an d'intervalle, un cycle correspondant à 1.75 mg/kg/an, sous forme de comprimé.(41)

Nous ne détaillerons pas ici l'Ocrélizumab (OCREVUS ®) et L'Ofatumumab (KESIMPTA®) qui seront amplement détaillés dans la partie II.



**Tableau 2 : Traitements ayant l'AMM dans la SEP-R très active(1)**

Molécule	Nom commercial	Classe thérapeutique	Administration	Indication
Natalizumab	TYSABRI	Immunosuppresseur ciblé	IV ou SC/mois (ou 6 sem)	SEP-R très active
Fingolimod	GILENYA	immunosuppresseur	PO 1 fois/jour	SEP-R très active
Ocrelizumab	OCREVUS	Immunosuppresseur ciblé (anti-CD20)	IV/6 mois	SEP-R très active
Ofatumumab	KESIMPTA	Immunosuppresseur ciblé (anti-CD20)	SC/mois	SEP-R active
Mitoxantrone	ELSEP	Immunosuppresseur	IV/mois pendant 6 mois	SEP-R très active
Cladribine	MAVENCLAD	Immunosuppresseur	PO en 2 séquences d'1 semaine à 1 mois d'intervalle répétées après 1 an	SEP-R très active

IM : intramusculaire ; IV : intraveineux ; PO : per os ; SEP-R : sclérose en plaque récurrente ; SC : sous-cutané.

D'autres immunosuppresseurs sont utilisés hors AMM et en dernier recours dans la SEP dont le Cyclophosphamide, l'Azathioprine, le Mycophénolate mofétil et le Méthotrexate.

## 6. Innovation thérapeutique

Des études sur la microglie, qui correspond aux macrophages résidents du SNC exerçant des fonctions pro-inflammatoires et/ou régénératrices, rapportent que l'inhibition de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) est une cible thérapeutique prometteuse pour la réparation myélinique (42). En effet, le Masitinib, par voie orale dans les formes progressive de la SEP est en cours d'évaluation actuellement (étude de phase 3) (43).

D'autre part récemment, les résultats d'une étude utilisant l'injection autologue de cellules souches mésenchymateuses ont été publiées, montrant pour l'instant une sécurité d'utilisation satisfaisante, mais malheureusement pas l'effet attendu sur les paramètres d'imagerie (32).

## II. Les anticorps anti-CD 20 dans la SEP

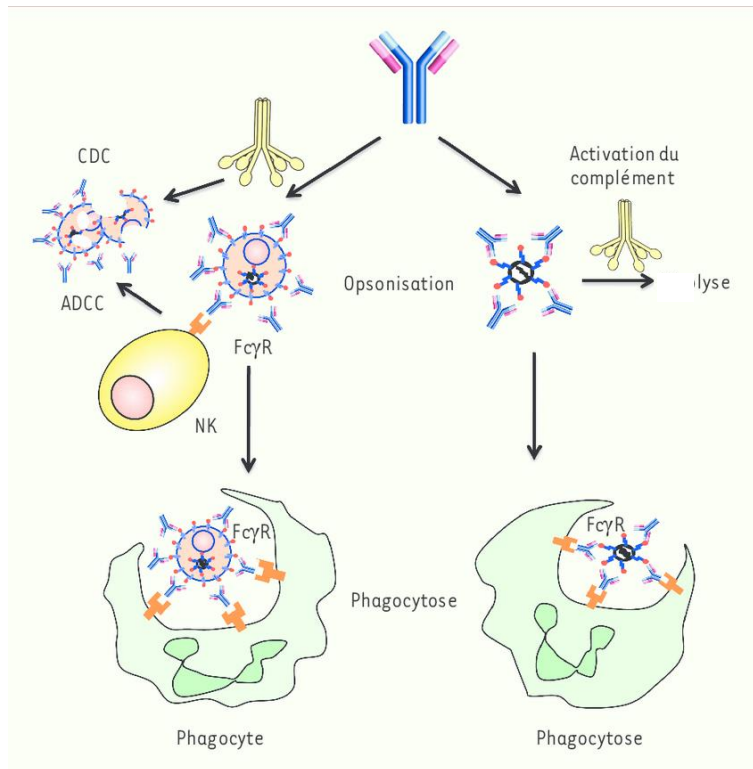
### A. Mécanisme d'action commun aux anticorps anti CD20

Afin d'appréhender le mécanisme d'action des anticorps anti-CD 20, il convient dans un premier temps de rappeler celui des anticorps monoclonaux de manière générale.

Ce dernier se décompose en cinq fonctions (44) détaillées ci-dessous et illustrées par la figure 10 :

- Neutralisation : l'anticorps se fixe à sa cible afin d'inactiver ses fonctions biologiques et de faciliter son élimination.
- Opsonisation : les cellules phagocytaires, par la présence de récepteurs spécifiques reconnaissent le fragment FC du complexe immun formé conduisant à sa destruction.
- Activation du complément : la liaison antigène-anticorps permet la mise en évidence du fragment FC de l'anticorps permettant à la molécule C1q du complément de se lier, activant la voie classique du complément. Cette activation conduit à la destruction de la cellule cible via le complexe d'attaque membranaire (CAM).
- La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) : le complexe immun via son fragment FC se fixe sur le récepteur FcγRIII des cellules effectrices telles que les polynucléaires neutrophiles, les natural killer (NK) et les macrophages. Cette liaison engendre la libération de molécules cytotoxiques telles que les perforines et les granzymes altérant la cellule cible.
- L'activation des mastocytes, éosinophiles, basophiles : ces cellules par leur récepteur FCγRI reconnaissent les IgE. Ces dernières liées à l'antigène induisent la dégranulation des mastocytes et polynucléaires éosinophiles et basophiles libérant ainsi des médiateurs pro inflammatoires.

Figure 10 : Mécanisme d'action des anticorps monoclonaux (45)



Pour revenir aux anticorps anti-CD-20, leur principal mécanisme d'action est la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps.

La déplétion ciblée des LB CD20+ s'est avérée être une méthode extrêmement efficace pour supprimer l'activité inflammatoire dans la SEP. Plusieurs anticorps monoclonaux (AcM) anti-CD20 ont été utilisés pour le traitement de la SEP, notamment le Rituximab, l'Ocrélizumab et l'Ofatumumab, qui seront détaillés par la suite. Le CD20 est une molécule de surface cellulaire qui fonctionne comme un canal ionique et qui est exprimée sur la plupart des sous-ensembles de cellules B, y compris les cellules pré-B, immatures, matures et les cellules B mémoire. Cependant, le CD20 n'est pas exprimé sur les cellules pro-B, ni sur les plasmoblastes et les plasmocytes. Par conséquent, les anticorps monoclonaux anti-CD20 n'entraînent généralement pas de réduction des taux sériques d'immunoglobulines IgG en raison de l'épargne des plasmocytes, bien que de modestes réductions des taux d'IgM puissent se produire (46). Les thérapies anti-CD20 entraînent une déplétion rapide et quasi complète des cellules B CD20+ circulantes, mais avec une pénétration limitée des tissus lymphoïdes

(47). En outre, les cellules B CD20+ sont absentes de l'espace périvasculaire du SNC plusieurs mois après le traitement par Rituximab (48). Après la déplétion anti-CD20, les cellules B qui se repeuplent dans le sang périphérique sont principalement constituées de cellules B naïves et immatures, avec moins de cellules B à mémoire et de plasmoblastes (49). D'autre part, les données indiquent que les cellules B reconstituées après un traitement anti-CD20 produisent moins de GM-CSF pro-inflammatoire, de facteur de nécrose tumorale (TNF)- $\alpha$  et de lymphotoxine (LT) $\alpha$ , et plus d'IL-10 anti-inflammatoire (49)

Malgré ces résultats intéressants, la pertinence biologique des cellules T CD20+ dans la SEP reste peu claire. Le traitement antiCD20 modifie également de manière significative la fonction des cellules T au-delà de la déplétion directe des cellules T exprimant CD20. La prolifération et la production pro inflammatoire d'IFN- $\gamma$  et d'IL-17 des cellules T CD4+ et CD8+ sont nettement réduites après un traitement par Rituximab chez les patients atteints de SEP (49). De plus, certaines données suggèrent que les cellules T régulatrices sont augmentées après le traitement par Rituximab de patients atteints de lupus érythémateux systémique (LES) (50). Dans l'ensemble, il semble évident que les anticorps monoclonaux anti-CD20 produisent de profonds changements quantitatifs et qualitatifs dans les branches humorales et cellulaires du système immunitaire adaptatif et qu'ils sont à la base de leur efficacité thérapeutique dans la SEP.

## B. MABTHERA® (Rituximab)

### a) Les indications thérapeutiques

Rituximab est un « anti-CD20 » connu depuis longtemps en onco-hématologie pour avoir profondément modifié les protocoles de prise en charge des lymphomes non-hodgkiniens puis de la leucémie lymphoïde chronique. Secondairement, il a fait l'objet d'un développement compassionnel dans la SEP, stoppé assez rapidement dès l'obtention d'une AMM pour un autre « anti-CD20 » : Ocrélizumab (32). Rituximab a donc été très largement utilisé hors AMM en France et à l'étranger, offrant une alternative possible notamment chez les patients avec des formes de SEP RR très

actives et ne pouvant pas bénéficier du natalizumab en raison de leur statut sérologique vis-à-vis du virus JC et d'une haute activité inflammatoire. (32)

Rituximab est commercialisé sous le nom de MABTHERA® et est indiqué chez le patient adulte pour les indications suivantes :

- Lymphomes non-hodgkiniens (LNH)
- Leucémie lymphoïde chronique (LLC)
- Polyarthrite rhumatoïde
- Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique
- Pemphigus vulgaris

De nombreuses études, dont deux essais randomisés contrôlés, ont montré l'intérêt du rituximab dans la sclérose en plaques PP et SP. Bien que l'étude OLYMPUS, menée sur 439 patients atteints d'une forme PP et recevant 4 cycles de rituximab ou de placebo sur 2 ans, ne rapporte pas de différence significative sur le délai de progression de la maladie, l'analyse en sous-groupes montre des résultats intéressants : les patients sous rituximab de 50 ans ou moins avec au moins une lésion rehaussée par le gadolinium avaient en effet un délai plus long pour avoir une progression confirmée de la maladie par rapport aux patients sous placebo (HR 0,33 IC 95 % : 0,14–0,79,  $p = 0,0088$ ). La sous-population de patients avec une SEP PP ( $\leq 50$  ans, lésion IRM rehaussée par le gadolinium) semblent donc être une cible à privilégier.

Une étude observationnelle menée par Naegelin Y et al dans les formes SP a également montré des résultats positifs avec un score EDSS significativement plus faible dans le groupe Rituximab par rapport au groupe témoin et une progression significativement ralentie.

Le rituximab a également été évalué dans les neuropathies démyélinisantes liées à une IgM monoclonale anti myéline, dans la myasthénie, dans le syndrome de l'homme raide (SHR) ou syndrome de Moersch et Woltman et dans de nombreuses autres pathologies neurologiques. (51)

## b) Schéma posologique et modalité d'administration

### 1. Schéma posologique

En oncologie, Rituximab (Mabthera® ou biosimilaires) est administré à une dose de 375mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle par cure. Le nombre de cure et le délais d'intercure dépend de l'indication (52).

Dans la SEP, la posologie utilisée est identique à celle de la polyarthrite rhumatoïde c'est-à-dire une perfusion intraveineuse (IV) de 1000mg à J0 et J14 ; la nécessité de cycles supplémentaires doit être évaluée à la 24ème semaine (6<sup>ème</sup> mois) après le cycle précédent.

Un traitement par 100 mg de méthylprednisolone IV 30 min à 1 h avant la perfusion de rituximab est mis en place pour éviter les réactions liées à la perfusion (RAP).(53)

### 2. Modalités d'administration

Rituximab doit être administré sous surveillance d'un professionnel de santé expérimenté et dans un environnement hospitalier permettant une réanimation en cas de complication de type anaphylactique avec possibilité d'administrer en urgence adrénaline, antihistaminiques et corticoïdes (54).

Une prémédication antipyrétique et antihistaminique, (paracétamol et diphenhydramine) doit toujours être donnée avant chaque perfusion de Rituximab.

Les débits de perfusion sont importants à respecter avec un débit initial de 50 mg/h ; puis augmentation progressive du débit par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à un débit maximal de 400 mg/h.(55) La surveillance « infirmière » avant, pendant et après la perfusion est essentielle avec en particulier le suivi de : la fréquence cardiaque, la tension artérielle (TA), la fréquence respiratoire, peak flow, température (en cas de réaction). Le médecin est averti dès les signes précoces d'intolérance au rituximab, de chute de 15 mmHg de la TA, de douleurs type myalgies, nausées, céphalées, état fébrile aigu, peak flow (diminution <20% par rapport à la valeur de base). La perfusion est immédiatement arrêtée en cas d'anaphylaxie, de tachycardie, de chute de tension, d'urticaire et de difficultés respiratoires (54)

La commercialisation récente d'une forme pour la voie sous-cutanée dosée à 1400mg (durée d'injection voisine de 5 minutes) dans certaines indications clefs d'oncohématologie a permis de simplifier la prise en charge en hospitalisation de jour.

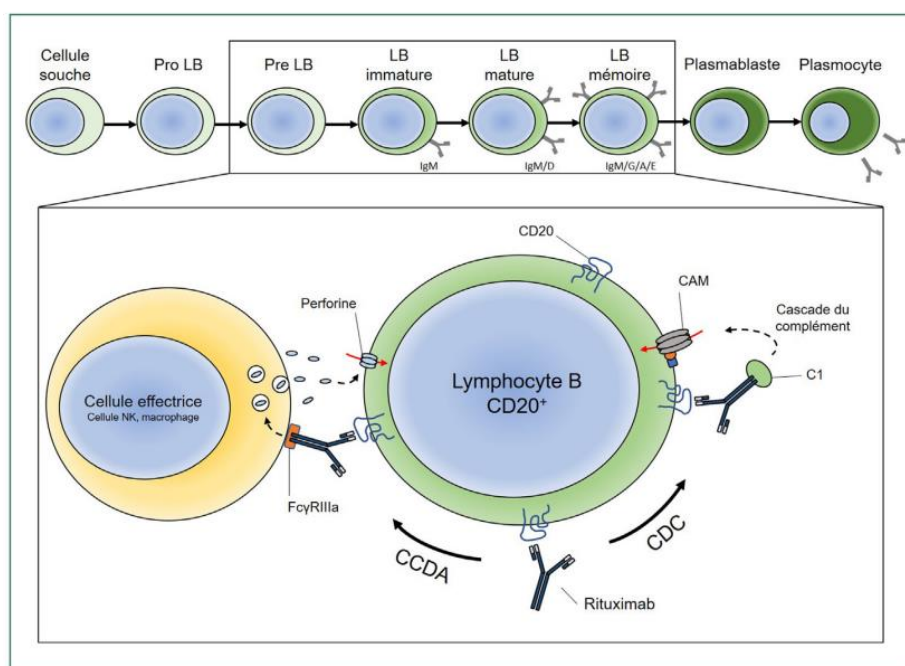
## c) Propriétés pharmacologiques

### 1. [Propriétés pharmacodynamiques](#)

#### 1.1. Le mécanisme d'action

Le Rituximab (RTX) est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le CD20 exprimé par les lymphocytes B du stade pré-B aux stades mature et mémoire (53). Le fragment Fab du Rituximab se lie à l'antigène CD20 des lymphocytes B et le fragment Fc peut générer des fonctions d'effecteurs immunitaires qui entraînent la lyse de ces lymphocytes (52). La déplétion lymphocytaire B se fait par CDC (cytotoxicité dépendante du complément) et CCDA (cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps) entraînant l'apoptose. En comparaison à l'Ocrélizumab, elle se fait plus par CDC que CCDA.

Figure 11 : Schéma du mécanisme d'action du MABTHERA® (44)



*CAM : complexe d'attaque membranaire ; CCDA : cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps ; CDC : cytotoxicité dépendante du complément ; LB : lymphocyte B ; NK : natural killer.*

Ce schéma montre bien que le RTX en se fixant sur le lymphocyte B CD20 entraîne, d'une part via le Fc $\gamma$ RIIIa l'activation des cellules effectrices (cellules NK, macrophages...) et d'autre part via la fixation avec le C1 la cascade du complément. Tout cela dans le but d'entraîner une déplétion des lymphocytes B CD20. (53)

### 1.2. Les effets pharmacodynamiques

L'administration intraveineuse du RTX à une dose de 2000 mg en 2 prises IV à 14 jours d'intervalle provoque une déplétion rapide et complète de plus de 95 % (51,52) des cellules B dans le sang et, à un moindre degré, dans le LCR (48). Cette déplétion se produit à 2 semaines et remonte progressivement jusqu'à environ 30 % à la 48e semaine (52). Elle se normalise généralement dans les 12 mois. Le mécanisme exact par lequel la déplétion des cellules B et T contracte l'activité inflammatoire chez les patients atteints de SEP n'est pas entièrement compris. On a émis l'hypothèse qu'il pourrait être lié aux effets indirects dépendant des cellules B, tels que la production de cytokines. Le RTX induit également l'apoptose de petits sous-groupes de cellules T CD3+ pro-inflammatoires exprimant le CD20 (56).



## 2. Propriétés pharmacocinétiques

Comme le RTX a été largement étudié dans les maladies hématologiques, la plupart des données pharmacocinétiques ne proviennent pas d'études concernant la SEP. Historiquement, en dehors des maladies hématologiques, il est démontré que la demi-vie moyenne pour une administration intraveineuse standard de RTX (2 × 1000 mg à 2 semaines d'intervalle) est de près de 20 jours, mais qu'elle peut varier en fonction du sexe, de l'indice de masse corporelle (IMC) et de la clairance rénale (57).

Certaines études ont également examiné l'administration de RTX par ponction lombaire (1-25 mg) ou par cathéter intraventriculaire, démontrant une clairance rapide du médicament dans le LCR, probablement en fonction de l'efflux d'immunoglobulines médié par les récepteurs Fc (58). Dans une étude portant sur 27 patients atteints de SEP progressive secondaire, l'administration intrathécale de RTX a montré une biodisponibilité 20 fois supérieure à celle de la perfusion intraveineuse (2 vs 0,1% après administration intraveineuse) (59). Les auteurs ont conclu que l'administration intrathécale de RTX pourrait être efficace sur les cellules B intrathécales et qu'elle pourrait être adoptée pour réduire les doses systémiques, réduisant ainsi les risques. Conformément à ces données, il a été mis en évidence qu'une administration intrathécale de RTX à faible dose entraînait une profonde déplétion des cellules B périphériques pendant une période allant jusqu'à 12 mois, ce qui étaye l'hypothèse selon laquelle des doses plus faibles de RTX intraveineux pourraient être suffisantes pour contrôler efficacement les niveaux de cellules B périphériques (58).

D'après le résumé des caractéristiques du MABTHERA® utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde, après deux perfusions IV de 1 000 mg effectuées à 14 jours d'intervalle, la demi-vie terminale moyenne était de 20,8 jours (8,58 à 35,9 jours), la clairance systémique moyenne était de 0,23 L/jour (0,091 à 0,67 L/jour), et le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre était de 4,6 L (1,7 à 7,51 L)(52).

L'analyse a également révélé que la surface corporelle et le sexe constituaient les covariables les plus importantes pour expliquer la variabilité inter-individuelle des

paramètres pharmacocinétiques. Après ajustement par rapport à la surface corporelle, les sujets de sexe masculin avaient un volume de distribution plus important et une clairance plus rapide que les sujets de sexe féminin.(52) Ces différences pharmacocinétiques liées au sexe ne sont pas considérées comme cliniquement significatives et ne nécessitent donc aucune adaptation posologique. On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.

#### d) Mises en garde et précaution d'emploi

RTX peut être responsable de réactions associées à la perfusion (RAP), dû aux cytokines et d'autres médiateurs de l'inflammation relargués lors de l'administration. Les RAP surviennent généralement 30 à 120 min après l'initiation de la première perfusion et se résolvent habituellement avec un retrait lent, l'arrêt de la perfusion ou un traitement symptomatique (58). C'est pour cela qu'une prémédication est nécessaire et que des médicaments d'urgence tel que l'adrénaline, les antihistaminiques et les glucocorticoïdes doivent être disponibles immédiatement dans l'éventualité d'une réaction allergique (52).

D'autre part, des troubles cardiaques tels que des angines de poitrine, des arythmies ou fibrillation auriculaire ont été observé chez des patients traités par rituximab. Les patients présentant des antécédents de pathologies cardiaques doivent donc être étroitement surveillés (ECG, monitoring pendant l'administration) (52). L'infection cardiaque sévère est une contre-indication.

En cas d'infections graves et évolutives (par exemple tuberculose, septicémie et infections opportunistes), le médicament ne doit pas être administré. En effet son mécanisme d'action avec la déplétion des lymphocytes B et donc de l'immunité pourrait aggraver ces infections. Il est en de même pour les patients présentant des immunodépressions sévères. L'infection sévère grave est une contre-indication au traitement par rituximab.

Très peu de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) fatale ont été rapportés après utilisation du MABTHERA dans le traitement de la polyarthrite

rhumatoïde et d'autres maladies auto-immunes, dont le lupus érythémateux disséminé (LED) et les vascularites (52).

Une réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) peut se produire lors du traitement par rituximab en raison du déficit immunitaire provoqué par l'anticorps anti CD20. Un dépistage du (VHB) doit donc être réalisé chez tous les patients avant l'initiation du traitement. Cela doit inclure au minimum le dépistage de l'AgHBs et de l'Ac anti-HBc. Ces tests sérologiques peuvent être complétés par la recherche d'autres marqueurs appropriés, conformément aux recommandations actuelles. Les patients présentant une hépatite B active ne doivent pas être traités par MABTHERA. Les patients présentant une sérologie positive pour l'hépatite B (AgHBs et/ou Ac anti-HBc) doivent être adressés à un médecin spécialisé en hépatologie avant l'instauration du traitement (52).

D'autre part, il est recommandé de faire une numération des neutrophiles avant chaque cycle de rituximab et régulièrement jusque 6 mois après l'arrêt du traitement.

En cas de réactions cutanées sévères telles qu'un syndrome de Lyell ou un syndrome de Stevens-Johnson, le traitement doit être définitivement arrêté (52).

Enfin, quatre semaines avant la première administration de MABTHERA, les patients devront, si possible, être à jour de toutes leurs vaccinations conformément aux recommandations en vigueur relatives au bilan de vaccination. La vaccination par des vaccins viraux vivants n'est pas recommandée au cours du traitement par rituximab, ou en cas de déplétion en lymphocytes B périphériques par manque d'études (52).

Le détail du bilan pré thérapeutique et des mesures à prendre avant de débiter un traitement par Rituximab et par extension communs à toute thérapie par anticorps anti-CD20 sont résumés dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Bilan pré – thérapeutique, vaccinations et bilan biologique de suivi lors d'un traitement par anticorps anti CD20

<b>Bilan pré thérapeutique</b>
NFS, typage lymphocytaire (CD19 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> , CD8 <sup>+</sup> )
Électrophorèse des protéines, dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, IgA, IgM)
Sérologies VIH, VHB, VZV
β-hCG pour les femmes en âge de procréer
Radiographie thoracique
IDR à la tuberculine (tubertest 5 UI) ou QuantiFERON ou T.SPOT
ECG
<b>Vaccinations</b>
Mise à jour du calendrier vaccinal
Vaccination antipneumococcique
Vaccination contre le VZV si sérologie VZV négative pour les patients < 65 ans
Vaccination contre le zona pour les patients entre 65 et 74 ans
<b>Bilan biologique de suivi</b>
NFS à 3 et 6 mois après la perfusion de rituximab
Dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) avant retraitement par rituximab

### e) Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sous Rituximab et survenant chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sont les infections des voies respiratoires hautes, les infections des voies urinaires, les réactions associées à la perfusion (hypertension, nausées, rash, fièvre, prurit...), les céphalées et la diminution du taux d'IgM (52). Les EI moins fréquents sont les bronchites, sinusites, gastroentérites, pied d'athlète, neutropénie, hypercholestérolémie, dépression, alopecie... Les EI les plus rares sont les troubles cardiaques, les LEMP le syndrome de Lyell et la réactivation du VHB.

Dans la SEP, il a été rapporté que les événements indésirables (EI) les plus fréquents décrits lors de l'utilisation du RTX étaient les réactions associées à la perfusion (RAP). Dans deux essais cliniques randomisés, les RAP sont apparus chez 67,1% (placebo : 23,1%) et 78,3% des patients (placebo : 40,0%) respectivement, après la première perfusion (60). Dans une étude récente, l'incidence des RAP était similaire chez les patients traités par RTX par rapport à ceux traités par OCR, ce qui suggère que le passage d'un traitement à l'autre est sûr. Les réactions anaphylactiques allergiques sont moins fréquemment observées. L'incidence des réactions d'hypersensibilité sévères est < 10 % chez les patients cancéreux traités par RTX et elles nécessitent rarement l'arrêt du traitement. (58)

D'autre part, les incidences d'infections étaient similaires dans le groupe placebo (71,4 %) et dans le groupe RTX (69,7 %) dans la première étude de phase II sur la SEP ; toutefois, une incidence accrue d'infections des voies urinaires et de sinusites a été observée dans le groupe RTX par rapport au placebo. Des cas de réactivation de la tuberculose, de l'hépatite et du VIH ont été signalés chez des patients traités par des médicaments anti-CD20 (60). Par conséquent, tous les patients doivent être soumis à un dépistage des infections latentes avant de commencer le traitement.

Des cas sporadiques d'affections malignes ont été signalés chez des patients atteints de SEP traités par RTX. Dans une vaste étude nationale suédoise, aucun risque plus élevé d'affections malignes n'a été constaté chez les patients traités par RTX par rapport à la population générale. De plus, dans le contexte de la SEP, une faible fréquence de tous les types d'affections malignes a été rapportée, qui ne différait pas significativement de la population générale (60).

Enfin, dans deux essais randomisés, 24,6 et 29% des patients atteints de SEP-RR avaient développé des anticorps anti-rituximab à 48 semaines. Cependant, le rôle des anticorps anti-rituximab dans l'échec du traitement est incertain. Un tel échec pourrait être lié au niveau plus élevé d'activité immunologique trouvé dans la phase précoce de rechute de la maladie (60).

Dans les cinq cas de surdosage de Rituximab, les seuls éléments décrits sont les symptômes pseudogrippaux après une dose de 1,8 g de rituximab et une insuffisance respiratoire fatale après une dose de 2 g de rituximab (43). »

## f) Grossesse et allaitement

L'article « Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review » (58) rapporte que l'agence européenne du médicament (EMA) et la FDA recommandent que les femmes enceintes ne doivent pas recevoir de perfusion de RTX, à moins que le bénéfice ne l'emporte sur le risque potentiel. En effet, nous ne disposons pas de suffisamment de données sur les niveaux de cellules B chez les nouveau-nés humains après une exposition maternelle au RTX. Cependant, certains enfants nés de mères exposées au RTX pendant la grossesse ont présenté une déplétion transitoire des cellules B et une lymphocytopénie (61). Deux cas de patients atteints de SEP avec une forme de maladie très invalidante et traités au RTX pendant la grossesse ont été rapportés(62). La première patiente a été traitée par RTX au cours du troisième trimestre, montrant une amélioration clinique sur plusieurs semaines, tandis qu'aucune complication n'a été signalée chez son enfant. La deuxième patiente a reçu le RTX au début du deuxième trimestre, montrant également une amélioration clinique et aucune complication. Il a été suggéré que le RTX pendant la grossesse peut être sûr et efficace lorsqu'il est utilisé dans un contexte approprié. De plus, il a été démontré que le RTX ne peut être détecté qu'à des concentrations minimales dans le lait maternel des patientes atteintes de SEP qui allaitent (six échantillons de lait maternel provenant de quatre patientes allaitantes) (63). Ainsi, en raison du manque d'études plus importantes et longitudinales, le choix de reprendre le traitement par RTX doit être soigneusement évalué chez les patientes qui allaitent après avoir pris en compte la balance bénéfice/risque.

## C. OCREVUS® (Ocrélizumab)

### a) Les indications thérapeutiques (55–58)

Les indications retenues pour l'OCREVUS® sont : le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par certains paramètres cliniques ou d'imagerie et le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) à un stade précoce en

termes de durée de la maladie et de niveau du handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire.

## 1. Etudes OPERA

Deux études de phase III, randomisées, en double aveugle, comparatives versus interféron  $\beta$ 1a aux méthodologies similaires et avec une analyse groupée pré-spécifiée de certains critères de jugement secondaires hiérarchisés (études OPERA I et OPERA II), recrutant 821 et 835 adultes atteints de RMS, ont comparé, dans un rapport 1:1, l'Ocrélizumab (600 mg toutes les 24 semaines) à l'IFN $\beta$ -1a sous-cutané (IFN $\beta$ -1a ; 44  $\mu$ g 3 fois par semaine) pendant 96 semaines. Les caractéristiques de ces deux études et les critères d'inclusion sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 4 : Plan de l'étude, caractéristiques démographiques et à l'inclusion (55)

	Etude 1		Etude 2	
Nom de l'étude	WA21092 (OPERA I) (n = 821)		WA21093 (OPERA II) (n = 835)	
<b>Plan de l'étude</b>				
Population de l'étude	Patients avec des formes de SEP récurrente			
Anamnèse lors de la sélection	Au moins 2 poussées au cours des 2 années précédentes ou 1 poussée au cours de l'année précédente ; score EDSS* compris entre 0 et 5,5 inclus			
Durée de l'étude	2 ans			
Groupes de traitement	Groupe A : Ocrevus 600 mg Groupe B : interféron bêta-1a, 44 $\mu$ g SC (IFN)			
<b>Caractéristiques à l'inclusion</b>	Ocrevus 600 mg (n = 410)	IFN 44 $\mu$ g (n = 411)	Ocrevus 600 mg (n = 417)	IFN 44 $\mu$ g (n = 418)
Age moyen (ans)	37,1	36,9	37,2	37,4
Intervalle d'âge (ans) à l'inclusion	18 – 56	18 – 55	18 – 55	18 – 55
Répartition des sexes (% d'hommes/% de femmes)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Durée moyenne/médiane de la maladie depuis le diagnostic (ans)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Patients naïfs de traitement de fond antérieur (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Nombre moyen de poussées l'année précédente	1,31	1,33	1,32	1,34
Proportion de patients avec des lésions en T1 rehaussées par le Gd	42,5	38,1	39,0	41,4
Score EDSS moyen*	2,82	2,71	2,73	2,79

\* Echelle Expanded Disability Status Scale (EDSS) = échelle d'évaluation du handicap

\*\* Patients n'ayant été traités par aucun médicament de la SEP au cours des 2 ans précédant la randomisation.

Le critère d'évaluation principal, c'est-à-dire le taux de rechute annualisé (ARR) à 96 semaines, et les dix autres critères d'évaluation secondaires ont été analysés spécifiquement pour OPERA I et II ; une analyse de données groupées a été obtenue

pour évaluer la progression de l'invalidité à 12 et 24 semaines. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau 2. Les deux études ont aussi montré une diminution significative de l'ARR chez les patients traités par Ocrélizumab par rapport à l'IFN $\beta$ -1a à 96 semaines (0,16 vs 0,29 ;  $p < 0,001$ ), soit un taux de rechute inférieur de 46% dans OPERA I et de 47% dans OPERA II. En ce qui concerne les critères d'évaluation radiologiques, le nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium a été réduit de 94% et 95%, le nombre de lésions T2 nouvelles et/ou élargies a été réduit de 77% et 83%, et le taux de perte de volume cérébral a été réduit de 22,8% et 14,9% dans OPERA I et OPERA II, respectivement. La proportion de sujets présentant une progression confirmée de l'invalidité était plus faible avec l'Ocrélizumab qu'avec l'IFN $\beta$ -1a à 12 (9,1 vs 13,6 % ;  $p < 0,001$ ) et 24 semaines (6,9 vs 10,5 % ;  $p = 0,003$ ). Récemment, les résultats de la phase d'extension ouverte des études OPERA I et II regroupées ont montré que l'initiation précoce et le traitement continu avec l'Ocrélizumab jusqu'à 5 ans étaient associés à une réduction de la progression confirmée du handicap par rapport au passage à l'Ocrélizumab après 2 ans d'IFN $\beta$ -1a. De plus, les patients passant de l'IFN $\beta$ -1a à l'Ocrélizumab présentaient une suppression quasi complète de l'activité de la maladie à l'IRM (lésions T2 renforcées par le gadolinium) de la troisième à la cinquième année.



**Tableau 5 : Principaux résultats cliniques et IRM des études OPERA 1 et OPERA 2 (SEP-R) (55)**

Critères d'évaluation	Etude 1 : WA21092 (OPERA I)		Etude 2 : WA21093 (OPERA II)	
	Ocrevus 600 mg (n = 410)	IFN 44 µg (n = 411)	Ocrevus 600 mg (n = 417)	IFN 44 µg (n = 418)
<b>Critères d'évaluation cliniques</b>				
Taux annualisé de poussées (TAP) (critère principal d'évaluation)	0,156	0,292	0,155	0,290
Réduction relative	46 % ( $p < 0,0001$ )		47 % ( $p < 0,0001$ )	
Proportion de patients avec une progression du handicap confirmée à 12 semaines <sup>3</sup>	9,8 % Ocrevus <i>versus</i> 15,2 % IFN			
Réduction du risque (analyse poolée <sup>1</sup> )	40 % ( $p = 0,0006$ ) <sup>7</sup>			
Réduction du risque (études individuelles <sup>2</sup> )	43 % ( $p = 0,0139$ ) <sup>7</sup>		37 % ( $p = 0,0169$ ) <sup>7</sup>	
Proportion de patients avec une progression du handicap confirmée à 24 semaines <sup>3</sup>	7,6 % Ocrevus <i>versus</i> 12,0 % IFN			
Réduction du risque (analyse poolée <sup>1</sup> )	40% ( $p = 0,0025$ ) <sup>7</sup>			
Réduction du risque (études individuelles <sup>2</sup> )	43 % ( $p = 0,0278$ ) <sup>7</sup>		37 % ( $p = 0,0370$ ) <sup>7</sup>	
Proportion de patients avec une amélioration du handicap confirmée à au moins 12 semaines <sup>4</sup>	20,7 % Ocrevus <i>versus</i> 15,6 % IFN			
Augmentation relative (analyse poolée <sup>1</sup> )	33 % ( $p = 0,0194$ )			
Augmentation relative (études individuelles <sup>2</sup> )	61 % ( $p = 0,0106$ )		14 % ( $p = 0,4019$ )	
Proportion de patients sans poussée à 96 semaines <sup>2</sup>	80,4 %	66,7 %	78,9 %	64,3 %
	$(p < 0,0001)$		$(p < 0,0001)$	
Proportion de patients avec absence de signe d'activité de la maladie (No Evidence of Disease Activity, NEDA) <sup>5</sup>	48%	29%	48%	25%
Augmentation relative <sup>6</sup>	64 % ( $p < 0,0001$ )		89% ( $p < 0,0001$ )	
<b>Critères d'évaluation IRM</b>				
Nombre moyen de lésions en T1 rehaussées par le Gd à l'IRM	0,016	0,286	0,021	0,416
Réduction relative	94 % ( $p < 0,0001$ )		95 % ( $p < 0,0001$ )	
Nombre moyen de lésions hyperintenses en T2 nouvelles et/ou élargies à l'IRM	0,323	1,413	0,325	1,904
Réduction relative	77 % ( $p < 0,0001$ )		83 % ( $p < 0,0001$ )	

Les résultats de ces études confirment qu'OCREVUS® réduit de manière significative les poussées, l'activité infraclinique de la maladie mesurée à l'IRM et la progression de la maladie en comparaison à l'interféron bêta-1a 44 µg par voie sous-cutanée. (64)

## 2. Etude ORATORIO

Il s'agit d'une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo chez des patients atteints de SEP primaire progressive. Les patients étaient à un stade précoce de la maladie. Les principaux critères d'inclusion de l'étude étaient : âge entre 18 et 55 ans inclus ; score EDSS (Expanded Disability Status Scale c'est le score qui évalue le niveau de handicap d'un patient) à la sélection entre 3,0 et 6,5 ; durée de la maladie depuis les premiers symptômes de SEP inférieure à 10 ans pour les patients avec un score EDSS ≤ 5,0 à la sélection, ou durée de la maladie inférieure à 15 ans pour les patients avec un score EDSS > 5,0 à la sélection.

Tableau 6 : Plan de l'étude, caractéristiques démographiques et à l'inclusion pour l'étude ORATORIO (55)

Nom de l'étude	Etude WA25046 ORATORIO (n = 732)	
	<b>Plan de l'étude</b>	
Population de l'étude	Patients avec une forme primaire progressive de SEP	
Durée de l'étude	Pilotée par les événements ( <i>minimum de 120 semaines et 253 événements de progression du handicap confirmée</i> ) (suivi médian : Ocrevus 3,0 ans, placebo 2,8 ans)	
Anamnèse lors de la sélection	Age 18-55 ans, EDSS de 3,0 à 6,5	
Groupes de traitement	Groupe A : Ocrevus 600 mg Groupe B : placebo, randomisation 2:1	
<b>Caractéristiques à l'inclusion</b>	Ocrevus 600 mg (n = 488)	Placebo (n = 244)
Age moyen (ans)	44,7	44,4
Intervalle d'âges (ans) à l'inclusion	20 – 56	18 – 56
Répartition des sexes (% d'hommes/% de femmes)	51,4/48,6	49,2/50,8
Durée moyenne/médiane de la maladie depuis le diagnostic de SEP-PP (ans)	2,9/1,6	2,8/1,3
Score EDSS moyen	4,7	4,7

Lors de l'étude de phase 3 dans la SEP-PP, les patients ont reçu une dose de 600 mg d'Ocrevus tous les 6 mois en 2 perfusions de 300 mg, administrées à 2 semaines d'intervalle pendant toute la période de traitement. Les perfusions de 600 mg dans la SEP-R et les 2 perfusions de 300 mg dans la SEP-PP avaient des profils de pharmacocinétique et de pharmacodynamique cohérents. Les profils de RAP par perfusion ont aussi été similaires, que la dose de 600 mg ait été administrée en une perfusion unique de 600 mg ou en deux perfusions de 300 mg séparées de deux semaines. Cependant comme le nombre de perfusions a été plus important avec le schéma 2 x 300 mg, le nombre total de RAP a été plus élevé. Par conséquent, après la dose 1, il est recommandé d'administrer Ocrevus en perfusion unique de 600 mg dans le but de réduire le nombre total de perfusions (et l'exposition concomitante à la méthylprednisolone à visée prophylactique et à un antihistaminique) et de réactions associées à la perfusion.

Tableau 7 : Principaux résultats cliniques et IRM de l'étude ORATORIO (55)

Critères d'évaluation	Etude 3	
	WA25046 (Oratorio)	
	Ocrevus 600 mg (n = 488)	Placebo (n = 244)
<b>Critères d'évaluation cliniques</b>		
<b>Critère principal d'évaluation</b> Proportion de patients avec une progression du handicap confirmée à 12 semaines <sup>1</sup> (critère principal d'évaluation)	30,2 %	34,0 %
Réduction du risque	24 % (p = 0,0321)	
Proportion de patients avec une progression du handicap confirmée à 24 semaines <sup>1</sup>	28,3 %	32,7 %
Réduction du risque	25 % (p = 0,0365)	
Variation en pourcentage du temps de marche sur une distance de 25 pieds (7,62 mètres) entre l'inclusion et la semaine 120	38,9	55,1
Réduction relative du taux de variation du temps de marche	29,4% (p = 0,0404)	
<b>Critères d'évaluation IRM</b>		
Variation en pourcentage du volume des lésions hyperintenses en T2 entre l'inclusion et la semaine 120	-3,4	7,4
	(p < 0,0001)	
Variation en pourcentage du volume cérébral entre la semaine 24 et la semaine 120	-0,902	-1,093
Réduction relative du taux de perte de volume cérébral	17,5 % (p = 0,0206)	

<sup>1</sup> Définie comme une augmentation  $\geq 1,0$  point du score EDSS (Expanded Disability Status Scale) par rapport à l'inclusion pour les patients avec un score à l'inclusion de 5,5 ou moins, ou une augmentation  $\geq 0,5$  lorsque le score à l'inclusion est  $> 5,5$ , estimations de Kaplan-Meier à la semaine 120

Les résultats de cette étude montrent qu'Ocrevus retarde de manière significative la progression de la SEP- PP et réduit la détérioration de la vitesse de marche versus placebo (64).

Ces études pivots ont conduit à une approbation d'OCREVUS® dans la SEP-R et SEP-PP (65) :

- Par la FDA (Food and Drug Administration) aux Etats Unis en mars 2017
- Par l'EMA (European Medicines Agency) en janvier 2018

Cela conduit donc à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'OCREVUS®, pour le traitement de patients atteints de sclérose en plaques, accordée au groupe de santé ROCHE®.

## b) Schéma posologique et modalités d'administration

### 3. Schéma posologique

Avant d'administrer l'Ocrélizumab (OCR), une prémédication est nécessaire afin de réduire la fréquence et la sévérité des réactions associées à la perfusion (RAP). Environ 30 minutes avant chaque perfusion d'OCR, l'infirmière administre 100 mg de méthylprednisolone ou un équivalent. Entre 30 et 60 minutes avant la perfusion, un antihistaminique ainsi qu'un antipyrétique sont également administrés.

La dose initiale d'OCREVUS est 600mg administrée en deux perfusions intraveineuses. La première perfusion de 300mg est suivie deux semaines plus tard d'une seconde perfusion de 300mg également. Les doses suivantes sont de 600mg tous les 6 mois. La première des doses suivantes de 600 mg est administrée 6 mois après la première perfusion de la dose initiale de 300mg. (cf. tableau 8)

Tableau 8 : Dose et schéma d'administration d'Ocrevus d'après le RCP (55) :

		<b>Quantité d'OCZ à administrer</b>	<b>Instruction relative à la perfusion</b>
<b>Dose initiale</b>  600 mg en 2 perfusions	<u>Perfusion 1</u>	300 mg dans 250 ml	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Débuter la perfusion à une vitesse de <b>30 ml/heure</b> pendant <b>30 minutes</b></li><li>▪ La vitesse de perfusion peut être augmentée par paliers de <b>30 ml/heure</b> toutes les <b>30 minutes</b> jusqu'à une vitesse maximale de <b>180 ml/heure</b></li><li>▪ Chaque perfusion doit être administrée sur environ <b>2,5 heures</b></li></ul>
	<u>Perfusion 2</u>  2 semaines plus tard	300 mg dans 250 ml	

<p><b>Doses suivantes</b></p> <p>600 mg Perfusion unique tous les 6 mois</p>	<p><u>Option 1</u></p> <p>Perfusion d'une durée d'environ 3,5 heures</p>	600 mg dans 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Débuter la perfusion à une vitesse de <b>40 ml/heure</b> pendant <b>30 minutes</b></li> <li>▪ La vitesse de perfusion peut être augmentée par paliers de <b>40 ml/heure</b> toutes les <b>30 minutes</b> jusqu'à une vitesse maximale de <b>200 ml/heure</b></li> <li>▪ Chaque perfusion doit être administrée sur <b>environ 3,5 heures</b></li> </ul>
	<p><u>Option 2</u></p> <p>Perfusion d'une durée d'environ 2 heures</p>	600 mg dans 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Débuter la perfusion à une vitesse de <b>100 ml/heure</b> pendant les <b>15 premières minutes</b></li> <li>▪ Augmenter la vitesse de perfusion à <b>200 ml/heure</b> pendant les <b>15 minutes suivantes</b></li> <li>▪ Augmenter la vitesse de perfusion à <b>250 ml/heure</b> pendant les <b>30 minutes suivantes</b></li> <li>▪ Augmenter la vitesse de perfusion à <b>300 ml/heure</b> pendant les <b>60 minutes restantes</b></li> <li>▪ Chaque perfusion doit être administrée sur environ <b>2 heures</b></li> </ul>

Les solutions d'OCR pour perfusion intraveineuse sont préparées à l'aide d'une poche de chlorure de sodium à 0,9 %. Le médicament est dilué afin d'obtenir une concentration finale maximale d'environ 1,2 mg/ml. Les patients sont surveillés pendant la perfusion et pendant au moins 1 heure après la fin de la perfusion

notamment avec la prise fréquente de la pression artérielle qui est susceptible de chuter.

Quand une perfusion d'Ocrevus est oubliée, elle doit être administrée dès que possible. Il ne faut pas attendre de planifier la dose suivante. L'intervalle de traitement est de 6 mois (avec un minimum de 5 mois) qui doit être maintenu entre les doses d'Ocrevus. (64)

#### 4. Modalités d'administration (64,66,67)

La matériel nécessaire pour l'administration de Ocrevus® solution à diluer est :

- Poche de perfusion de NaCl 0,9% 250 mL (pour la dose de 300 mg) ou 500 mL (pour la dose de 600 mg)
- Poche de perfusion de NaCl 0,9% 100 mL (rinçage)
- Tubulure de perfusion avec un filtre intégré de 0,2 ou 0,22 micron
- Seringues et aiguilles stériles
- Pompe volumétrique
- Set de transfert pour perfusion IV
- 1 robinet à 3 voies



La dilution se déroule de la façon suivante :

- 1) Prélever 10 mL (= 300 mg) d'Ocrevus®
- 2) Injecter dans une poche de 250 mL de NaCl 0,9% ou prélever 2x 10 mL (= 600 mg) et injecter dans un poche de 500 mL de NaCl 0,9%
- 3) Pour mélanger : retourner délicatement la poche plusieurs fois

« Ocrevus® peut contenir de fines particules translucides et/ou réfléchissantes avec une opalescence accrue. La solution ne doit pas être utilisée lorsqu'elle présente une coloration ou des particules étrangères se déplaçant librement. » (66)

Remarques :

Il ne faut pas administrer la perfusion d'Ocrevus® en injection rapide ou en bolus.

La perfusion se fait uniquement par voie intraveineuse à l'aide d'une pompe.

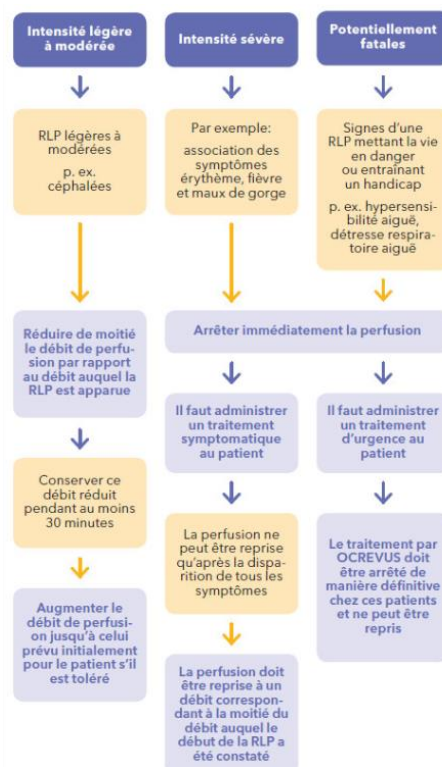
Il ne faut pas mélanger d'autres médicaments dans la même poche ou sur la même tubulure

La durée de la perfusion 1 et 2 de 300 mg de la dose initiale est de 2,5 h, pour les doses suivantes de 600 mg, ce sera une perfusion courte sur 2 h (sauf avis contraire ou intolérance préalable documentée alors elle se fera sur 3,5 h)

Le rinçage est fait avec 100 mL de NaCl 0,9% pendant 1 h.

Lors de la perfusion il peut subvenir des réactions associées à la perfusion (RAP). Ils peuvent se manifester sous la forme de nausées, vomissement, céphalées, détresse respiratoire, tachycardie hypotension, douleurs oropharyngés, éruption cutanée, urticaire ...

Figure 12 : Mesures à prendre en cas de RAP = RLP ( réactions liées à la perfusion)  
(59)



## c) Propriétés pharmacologiques

### 1. Propriétés pharmacodynamiques

#### 1.1. Le mécanisme d'action

L'Ocrélizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant anti-CD20, produit dans des cellules d'ovaire de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant. Il cible sélectivement les lymphocytes B (LcB) exprimant le CD20. Le CD 20 est un antigène de surface cellulaire présent sur les lymphocytes pré-B, les lymphocytes B matures et les lymphocytes B mémoires. En se fixant sur cet antigène, il entraîne une déplétion en lymphocytes B exprimant le CD20 par plusieurs mécanismes : phagocytose cellulaire dépendante des anticorps, cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, cytotoxicité dépendante du complément et l'apoptose. La capacité de repopulation en LcB à l'arrêt du traitement est conservée. Les LcT et l'immunité innée ne sont pas affectés par ce traitement. (15)

#### 1.2. Les effets pharmacodynamiques

Quatorze jours suivant le traitement par OCREVUS, il y a une déplétion rapide en lymphocytes B CD19+ dans le sang. Cette déplétion se maintient pendant toute la période du traitement.(64) Une lente repopulation commence environ six mois après la dernière perfusion avec une médiane à environ 15 mois.(65) Le CD 19 permet la numération des lymphocytes B car la présence d'Ocrevus interfère avec la reconnaissance du CD20 lors du test.

La compréhension de la cinétique de déplétion et de reconstitution des LcB après l'administration d'anticorps anti-CD20 provient presque exclusivement que de l'analyse phénotypique des sous-ensembles de LB en circulation. La proportion de LcB circulants (2 % de la population totale) est presque totalement appauvrie par l'exposition aux anticorps anti-CD20 où ils persistent dans la moelle osseuse et dans divers organes lymphoïdes secondaires. Les données sur le degré de

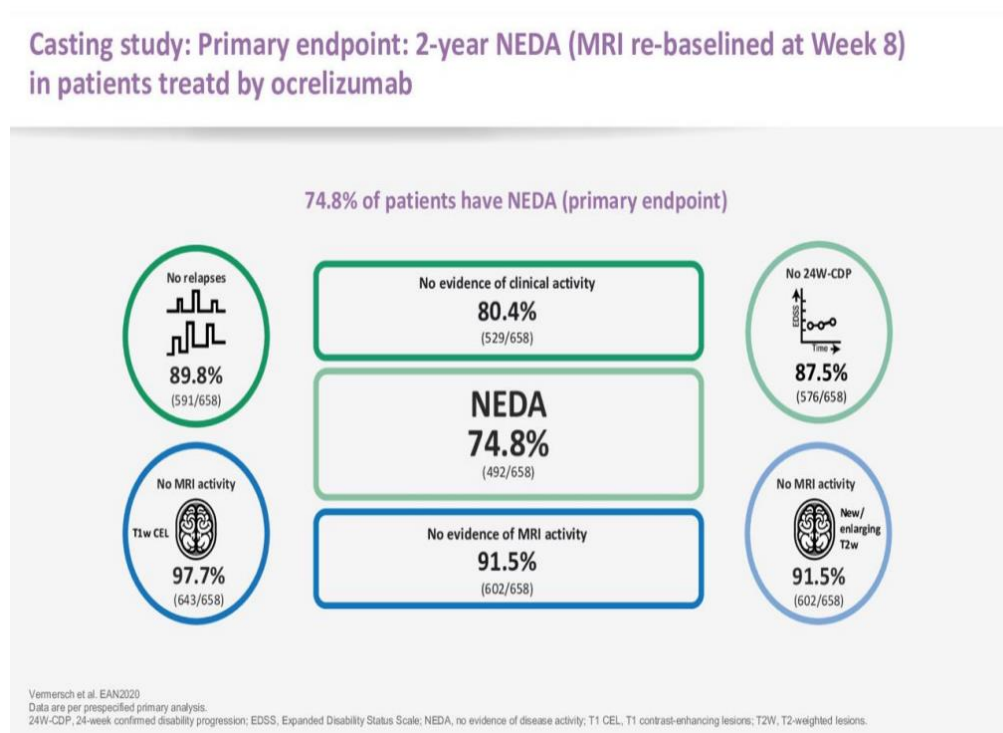


déplétion des LcB dans les organes lymphoïdes secondaires sont limitées et proviennent principalement d'études précliniques et d'observations sur des humains atteints d'autres maladies auto-immunes et traités par le RTX.(68) Dans les modèles murins de SEP, les compartiments riches en cellules B, tels que la moelle osseuse, la rate et les ganglions lymphatiques, sont appauvris à des degrés divers, bien que les cellules CD20 exprimant le marqueur de maturation CD27 restent détectables dans la rate.(65) Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, des cellules B mémoire ayant commuté (CD27+ IgD-) ont persisté dans les biopsies de ganglions lymphatiques après le traitement par rituximab, ce qui suggère que les LcB mémoire peuvent échapper à l'appauvrissement dans les organes périphériques plus que dans le sang. Les très petits nombres de cellules B circulantes qui peuvent être détectés pendant les périodes de déplétion présentent généralement un phénotype de précurseur des plasmocytes, mais des cellules mémoire ont également été signalées.(65) Après la déplétion, la reconstitution B commence à partir des cellules B naïves et immatures, tandis que les cellules B mémoire et les blastes plasmiques présentent une repopulation lente et retardée.

En raison de son origine essentiellement humaine, l'OCR paraît moins immunogène que le RTX, induit moins d'anticorps anti-Ocrevus, ainsi que des réactions plus légères associées à la perfusion. Dans un essai de phase II sur le Rituximab (46), une proportion plus élevée d'anticorps anti-rituximab a été énoncée que dans l'essai pivot sur l'Ocrélizumab (68), ce qui suggère une plus grande immunogénicité du rituximab.

La dose actuelle d'Ocrélizumab de 600mg est fixe, mais des essais en cours visent à déterminer si une dose plus élevée d'Ocrélizumab toutes les 24 semaines pourrait être plus efficace que la dose approuvée de 600 mg. L'analyse post-hoc de la pharmacodynamique et de la pharmacocinétique de l'OCR que nous détaillerons dans le chapitre suivant pourrait laisser à penser que le schéma posologique pourrait être modifié que ce soit en fréquence d'injection mais aussi en posologie unitaire (69)

Figure 13 : NEDA après 2 ans de traitement chez des patients traités par OCREVUS®



Ce schéma représente les différents paramètres du NEDA :

- 89.9 % des patients n'ont pas eu de poussés récentes
- 97.7% % des patients n'ont pas eu de nouvelles lésions en T1
- 91.5% % des patients n'ont pas eu de nouvelles lésions en T2
- 87.5 % % des patients n'ont pas eu d'évolution du handicap

Le NEDA de ces patients est donc de 74.8% ce qui prédit une évolution favorable de la maladie.

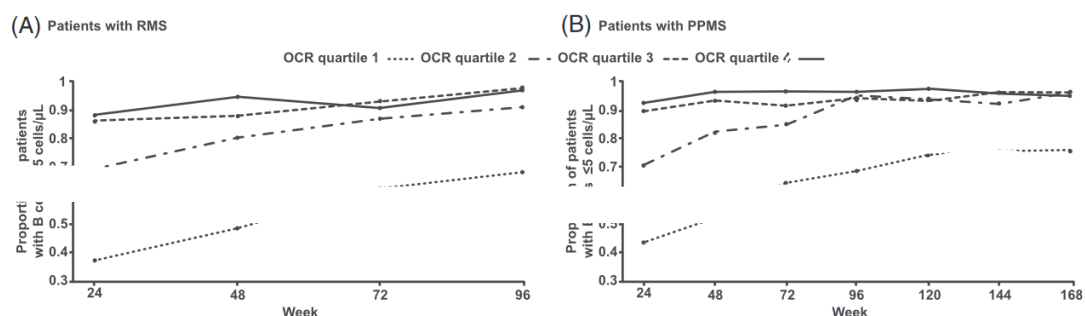
## 2. Propriétés pharmacocinétiques

Les études OPERA I et II ont contribué à modéliser les données pharmacocinétiques d'Ocrelizumab. En effet, la pharmacocinétique d'Ocrelizumab est comparable à ce que nous retrouvons avec les paramètres décrits pour un anticorps monoclonal de type IgG. Un modèle bicompartimental avec une clairance temps dépendante semble le plus adapté pour décrire le comportement d'Ocrélizumab à l'instar des données recueillies pour Rituximab. Cette modélisation a permis de valider le schéma posologique d'une perfusion de 600mg tous les 6 mois (65). Il a été démontré qu'une administration de deux perfusions de 300mg à J1 et J15 versus une perfusion de

600mg n'avait pas d'impact sur les effets du médicament. Le facteur limitant de la pleine dose initiale est clairement la fréquence des RAP engendrées.

*Gibiansky E et al.*, dans leur analyse PK/PD d'Ocrelizumab ont confronté les concentrations moyennes d'Ocrélizumab avec la numération de Lymphocytes B sanguine. Ils ont confirmé une corrélation forte entre la déplétion en cellules B et les concentrations sériques d'Ocrelizumab. La numération sanguine en cellules B peut être considérée comme le marqueur pharmacodynamique le plus pertinent de l'efficacité du médicament. L'analyse en quartiles d'exposition présentée dans la figure 13 corrobore parfaitement ces conclusions avec une numération en cellules B systématiquement inférieures à 5 cellules/ $\mu$ l (limite de quantification) pour les 2 derniers quartiles dès la 24<sup>ème</sup> semaine. Les études ont par ailleurs montré que 96% des patients conservaient ce niveau de déplétion en cellules B pendant toute la durée du traitement.

**Figure 14 : Quartiles d'exposition à la Cmean de l'Ocrélizumab en fonction du temps**



Chez les patients atteints de SEP-RR, les fourchettes de quartiles de Cmean ( $\mu$ g/mL) étaient : Q1 : Min15,38 ; Q2 : 15,38-18,72 ; Q3 : 18,72-22,17 ; Q4 : 22,17-max, et les poids corporels médians (fourchette) (kg) étaient : Q1 : 89 (49-170) ; Q2 : 79 (49-123) ; Q3 : 67 (46-108) ; Q4 : 60 (38-97).

Les paramètres pharmacocinétiques sont les suivants : La clairance temps dépendante initiale, comptabilisée pour 20% de la clairance initiale totale est estimée à 0,0489 litres/jour tandis que la clairance temps indépendante et volume de distribution central sont respectivement estimés à de 0,17 litres/jour et 2,78 litres. La demi-vie d'élimination terminale est évaluée à 26 jours.

Il a également été observé que le délai médian de repopulation en lymphocytes B était de 72 semaines après l'arrêt du traitement.

En parallèle, ces études ont analysé les variables influençant l'efficacité d'OCR dans le temps. Les variables investiguées ont été le poids, l'âge, le sexe, l'origine ethnique, la numération initiale en cellules B, la fonction hépatique et la fonction rénale. Parmi tous ces paramètres, seul le poids corporel (inférieur à 60kgs ou supérieur à 90kgs) influencerait de manière significative les concentrations en OCR. En outre, la variabilité interindividuelle s'est révélée faible.

Dans ce contexte, une comparaison d'exposition a été réalisée entre un schéma avec ajustement posologique au poids sur une base de 8 mg/kg et un schéma avec une dose unique de 600 mg pour tous les patients (Tableau 9)

Tableau 9 : Concentration moyenne dans le temps de l'OCREVUS de la dose de 600mg unique vs 8mg/kg

Dosing regimen	C <sub>mean</sub> (µg/mL)			
	Mean	Median	5 <sup>th</sup> percentile	95 <sup>th</sup> percentile
600 mg	19.3	18.9	11.8	28.1
8 mg/kg	18.2	18.1	12.6	24.6

L'exposition a tendance à être légèrement inférieure dans le schéma à 8mg/kg, alors qu'une corrélation entre une exposition plus élevée et une déplétion plus complète des cellules B a été observée. Il est cependant important de rappeler que les études n'ont pas permis de définir une notion de Concentration minimale (C<sub>min</sub>) impliquant une déplétion suffisante en cellules B pour ocrelizumab ce qui rend les interprétations difficiles. De plus, ce schéma en mg/kg rendrait plus complexe la préparation individuelle de la perfusion par rapport à la dose fixe de 600 mg. Pour ces raisons, le schéma posologique adapté au poids corporel n'a pas été retenu.

En conclusion, la pharmacocinétique de l'Ocrélizumab à la dose approuvée de 600 mg tous les 6 mois a été décrite avec des paramètres PK/PD typiques d'un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G1.

#### d) Mises en garde et précautions d'emploi (64)

Une réaction d'hypersensibilité (telle qu'une réaction allergique aiguë au médicament de type 1) peut se produire lors d'une perfusion d'OCREVUS. Certaines réactions ne

sont pas distinguables cliniquement des RAP. Si une hypersensibilité à l'Ocrélizumab est connue celui-ci est contre indiqué.

Une des principales préoccupations médicales est de détecter systématiquement avant l'injection la présence d'une infection active chez le patient. En effet, il s'agit d'un motif systématique et classique de report de l'administration pour éviter que l'immunosuppression induite n'aggrave la symptomatologie infectieuse. Le statut « infectieux » est donc vérifié avec une grande attention.

Plus généralement, il en est de même avec le statut immunitaire du patient. Tout patient présentant un déficit immunitaire sévère inné ou acquis (lymphopénie, neutropénie, hypogammaglobulinémie etc...) doit être récusé au moins temporairement.

Dans ce même contexte, les statuts virologique et vaccinal doivent être investigués de manière exhaustive avant l'instauration du traitement par Ocrélizumab. Le dépistage des virus de l'hépatite, en particulier B et C doivent être effectués. En effet, une réactivation du VHB pourrait entraîner une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique sévère voire un décès, comme déjà rapportés avec les anti CD 20 employés en rhumatologie et oncohématologie. Une distinction est cependant faite entre les patients ayant une infection active confirmée et ceux ayant une sérologie positive ou une infection latente qui peuvent être éventuellement candidats à l'Ocrélizumab dans un contexte de surveillance renforcée par un hépatologue.

Pour les patients ayant des facteurs de risque de cancer ou chez les patients en rémission avec antécédents de pathologie cancéreuse, la balance bénéfice risque doit être appréciée au cas par cas. Les patients qui ont un cancer avéré connu sont exclus même si le cas de l'oncohématologie et des patients traités par anti-CD 20 type Rituximab dans le cadre des lymphomes malins non hodgkiniens ou d'autres indications posent complètement et légitimement question en termes d'effets collatéraux sur une SEP préexistante.

A titre d'illustration, parmi les patients traités par Ocrélizumab dans les essais randomisés de phase III, 15 patients présentant des néoplasmes ont été identifiés (1,1 %)(65), contre quatre cas dans les bras placebo ou IFN- $\beta$  (0,38 %). Six cas de cancer

du sein ont été diagnostiqués chez les femmes ayant reçu l'Ocrélizumab, alors qu'aucun cas de ce type n'a été observé dans le groupe de comparaison. Les données actualisées des essais cliniques en cours sur l'Ocrélizumab montrent que le taux de toutes les tumeurs malignes, y compris le cancer du sein, restent stables dans le temps et se situent dans la fourchette rapportée par les études épidémiologiques(70). De plus, les études de sécurité à long terme n'ont pas révélé un risque accru de tumeurs malignes chez les patients traités par Rituximab par rapport aux patients traités par d'autres traitements de fond, que ce soit dans la SEP ou dans la polyarthrite rhumatoïde (71). Bien que ces données soient satisfaisantes, il est important de continuer à surveiller la sécurité à long terme de l'Ocrélizumab afin d'identifier les risques cumulatifs potentiels associés à la déplétion prolongée et répétée des LcB du sang périphérique, tels que les tumeurs malignes associées à l'immunosuppression.

Dans le même registre, Il n'est évidemment pas recommandé d'utiliser d'autres immunosuppresseurs en même temps qu'Ocrélizumab à l'exception des corticoïdes pour le traitement symptomatique des poussées si le patient présentait une poussée en cours de traitement. Les connaissances sur le lien entre l'utilisation concomitante de corticoïdes pour le traitement symptomatique des poussées et l'augmentation du risque d'infection en pratique clinique sont limitées. Dans les études pivots d'Ocrélizumab dans la SEP, l'administration de corticoïdes pour le traitement des poussées n'était pas associée à une augmentation du risque d'infection grave (72).

Parmi les mises en garde d'usage communes à tout immunosuppresseur puissant, les conditions de la vaccination nécessite d'être précisées. En effet, La sécurité d'une immunisation par des vaccins vivants ou vivants atténués après un traitement par OCREVUS® n'a pas été étudiée et la vaccination par des vaccins vivants atténués ou vivants n'est pas recommandée au cours du traitement tant que la déplétion en cellules B est patente (20). Les données concernant les vaccins inactivés sont différentes et les données disponibles sur les effets du vaccin antitétanique, du vaccin anti-pneumococcique polysaccharidique 23-valent (VPP-23), du néoantigène « hémocyanine de patelle » et du vaccin contre la grippe saisonnière chez les patients traités démontre une réelle réponse humorale même réduite qui justifie la vaccination. Dans ce contexte, la mise à jour du statut vaccinal au moins 4 à 6 semaines avant le début du traitement est un des dogmes de la prise en charge sous Ocrélizumab. Ces

recommandations incluent évidemment la vaccination antigrippale et anti-COVID mais avec des schémas adaptés pour les injections ultérieures en cours de traitement.

### e) Effets indésirables

Le profil de sécurité global d'OCREVUS® dans la sclérose en plaques est basé sur les données de patients inclus dans les études cliniques pivots menées dans la SEP (SEP-R et SEP-PP).

**Tableau 10 : Effets indésirables issus des études OPERA I et OPERA II (66)**

Variable	OPERA I Trial		OPERA II Trial	
	Ocrelizumab (N=408)	Interferon Beta-1a (N=409)	Ocrelizumab (N=417)	Interferon Beta-1a (N=417)
	<i>no. of patients (%)</i>			
Any adverse event	327 (80.1)	331 (80.9)	360 (86.3)	357 (85.6)
Adverse event leading to treatment discontinuation	13 (3.2)	26 (6.4)	16 (3.8)	25 (6.0)
At least 1 infusion-related reaction	126 (30.9)	30 (7.3)	157 (37.6)	50 (12.0)
Infection†	232 (56.9)	222 (54.3)	251 (60.2)	219 (52.5)
System organ class infection or infestation	231 (56.6)	216 (52.8)	251 (60.2)	217 (52.0)
Herpes infection				
Herpes zoster	9 (2.2)	4 (1.0)	8 (1.9)	4 (1.0)
Oral herpes	9 (2.2)	8 (2.0)	15 (3.6)	9 (2.2)
Neoplasm‡	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
Death§	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
Any serious adverse event	28 (6.9)	32 (7.8)	29 (7.0)	40 (9.6)
Serious infection or infestation¶	5 (1.2)	12 (2.9)	6 (1.4)	12 (2.9)

\* Les données représentées sont celles recueillies pendant la période de traitement en double aveugle et contrôlée. Les patients qui n'ont pas fait l'objet d'une randomisation mais qui ont reçu un médicament à l'étude ont été inclus dans la population de sécurité, et leurs données sont résumées en fonction du traitement effectivement reçu.

† Les infections ont été identifiées soit comme des événements indésirables tels que définis dans le Dictionnaire médical des activités réglementaires infections système organe classe "infections et infestations", soit comme un événement indésirable avec des informations sur les agents pathogènes fournies

‡ Les néoplasmes rapportés dans l'essai OPERA I étaient un carcinome mammaire canalaire (chez 2 patients) et un cancer du rein (1 patient) dans le groupe Ocrélizumab et un lymphome à cellules du manteau (1 patient) dans le groupe interféron bêta-1a. Les néoplasmes rapportés dans l'essai OPERA sont un mélanome malin (1 patient) dans le groupe Ocrélizumab et un carcinome épidermoïde (1 patient) dans le groupe interféron bêta-1a.

§ Les décès survenus pendant les essais étaient dus à un suicide (1 cas dans le groupe Ocrélizumab de l'essai OPERA II et 1 cas dans le groupe interféron bêta-1a de l'essai OPERA I) et à un iléus mécanique (1 patient dans le groupe interféron bêta-1a de l'essai OPERA II).

¶ Les infections et infestations graves rapportées dans le groupe Ocrélizumab étaient l'appendicite (chez 3 patients), la cellulite (2 patients), la pyélonéphrite (2 patients) et la septicémie biliaire, l'infection liée au dispositif, l'infection à herpès simplex, la pneumonie et l'infection des voies respiratoires supérieures (chez un patient chacun). Les infections et infestations graves rapportées dans le groupe interféron bêta-1a étaient les suivantes : appendicite (3 patients), abcès de membre (2 patients), cellulite au point d'injection (2 patients), pneumonie (2 patients), infection des voies urinaires (2 patients) et amygdalite aiguë, abcès anal, cholécystite infectieuse, cystite, entérocolite infectieuse, gastrite virale, gastro-entérite, abcès péri rectal, arthrite septique staphylococcique, septicémie staphylococcique, infection dentaire, infection virale et péricardite virale (chez un patient chacun). (73)

Au total, 327 patients sur 408 (80,1 %) dans le groupe Ocrélizumab ont signalé un effet indésirable dans l'essai OPERA I, contre 331 sur 409 (80,9 %) dans le groupe interféron bêta-1a ; les valeurs correspondantes dans l'essai OPERA II étaient de 360 patients sur 417 (86,3 %) et 357 sur 417 (85,6 %) (Tableau 10). Les événements indésirables les plus fréquents ont été une réaction liée à la perfusion, une rhinopharyngite, une infection des voies respiratoires supérieures, une céphalée et une infection des voies urinaires chez les patients traités par l'Ocrélizumab et un syndrome grippal, un érythème au point d'injection, une céphalée, une infection des voies urinaires et une infection des voies respiratoires supérieures chez les patients traités par l'interféron bêta-1a. Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 6,9 % des patients traités par l'Ocrélizumab et chez 7,8 % de ceux traités par l'interféron bêta-1a dans l'essai OPERA I et chez 7,0 % des patients traités par l'Ocrélizumab et chez 9,6 % de ceux traités par l'interféron bêta-1a dans l'essai OPERA II (tableau 5). Trois décès sont survenus, dont un dans le groupe Ocrélizumab (suicide dans l'essai OPERA II) et deux dans le groupe interféron bêta-1a (un suicide dans l'essai OPERA I et un décès dû à un iléus mécanique dans l'essai OPERA II). (73)



Tableau 11 : Effets indésirables rapportés avec OCREVUS® dans la SEP-R ou la SEP-PP d'après le résumé des caractéristiques du produit (55)

(MedDRA) Classe de systèmes d'organes (SOC)	Très fréquent	Fréquent	Fréquence indéterminée <sup>2</sup>
<b>Infections et infestations</b>	Infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, grippe	Sinusite, bronchite, herpès buccal, gastroentérite, infection des voies respiratoires, infection virale, zona, conjonctivite, cellulite	
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		Toux, catarrhe	
<b>Investigations</b>	Diminution du taux sanguin d'immunoglobulines M	Diminution du taux sanguin d'immunoglobulines G	
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		Neutropénie	Neutropénie tardive
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>	Réactions associées à la perfusion <sup>1</sup>		

Les effets indésirables (EI) les plus fréquents de l'OCREVUS® sont les infections des voies respiratoires supérieures, les rhinopharyngites, la grippe, la diminution du taux sanguin d'immunoglobulines M et les réactions associées à la perfusion (RAP). Dans le but de relever les EI apparus et de mesurer leur retentissement sur la qualité de vie du patient, l'équipe pharmaceutique du Centre Hospitalier de Lens propose un entretien avec le patient au J15 soit immédiatement après la 2<sup>ème</sup> injection d'Ocrélizumab. Nous détaillerons le contenu de ces entretiens dans le chapitre 3.

La LEMP est un autre effet indésirable beaucoup plus rare avec Ocrélizumab mais gravissime qui doit être évoqué. Comme vu précédemment cet effet indésirable est plus souvent associé au Natalizumab. Même si la réactivation du virus JC (John Cunningham) est possible chez les patients traités par des anticorps anti CD 20, le nombre de cas recensé est infime et la recherche d'une séroconversion « JC » avec calcul de l'index value n'a pas d'objet avec ocrelizumab (64). Si une LEMP est effectivement suspectée, le traitement par ocrelizumab est interrompu immédiatement (64).

#### f) Surdosage

Les études OPERA I et II fournissent en réalité peu d'informations sur les risques liés à une exposition à des doses élevées d'OCREVUS®. L'exposition la plus forte étudiée à ce jour est de 2 000 mg chez le patient atteint de sclérose en plaques, soit

2 perfusions intraveineuses de 1 000 mg à J1 et J15 (70). Les effets indésirables observés sont similaires à ceux observés à la posologie validée en particulier sur le plan du risque infectieux (64) sauf pour un cas comme synthétisé ci-dessous :« *Un patient, qui a reçu 2000 mg d'OCREVUS®, est décédé d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) d'étiologie inconnue, suite à un examen IRM, 12 semaines après la dernière perfusion ; une réaction anaphylactoïde à l'agent de contraste à base de gadolinium de l'IRM peut avoir contribué à ce SIRS.* » (64). L'imputabilité d'ocrelizumab est cependant contestable, le décès pouvant également être dû au produit de contraste à base de gadolinium qui peut expliquer la réaction anaphylactoïde observée.

Il est important de stipuler qu'il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage à Ocrélizumab, la gestion des réactions indésirables potentiellement observées est uniquement symptomatique et comparable à celle mise en œuvre dans les réactions anaphylactiques classiques.

#### g) Modalités de délivrance

L'OCREVUS est un médicament à prescription médicale restreinte. Il doit être instauré et surveillé par des médecins spécialistes « ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections neurologiques et ayant accès au matériel nécessaire à la prise en charge des effets indésirables sévères tels que les réactions associées à la perfusion (RAP) graves. » (64)

La perfusion d'Ocrélizumab se fait dans le cadre d'un hôpital de jour.

#### h) Grossesse et Allaitement

Les immunoglobulines de type IgG1 traversent la barrière placentaire, étant donné que Ocrévus a les mêmes propriétés que les IgG1 on peut se demander si il ne traverse pas également la barrière placentaire. Cependant il existe peu de données concernant l'utilisation d'Ocrevus chez la femme enceinte donc nous ne pouvons pas conclure. (64)

Les données préliminaires d'une étude portant sur 267 grossesses de femmes atteintes de SEP exposées à l'Ocrélizumab ont été présentées lors du congrès ECTRIMS 2019. L'administration du médicament a été prise en compte si la grossesse est survenue dans les 3 mois suivant la dernière perfusion d'Ocrélizumab. L'étude n'a pas révélé de risque accru impactant la grossesse ou d'avortements spontanés et d'anomalies congénitales. (74) Cependant, il est conseillé aux patientes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Ocrélizumab et durant les 12 mois suivant la dernière perfusion (recommandation de l'EMA) ou pendant au moins 6 mois (recommandation de la FDA) après la dernière perfusion (75). De même, l'allaitement est déconseillé pendant au moins 6 mois après la dernière perfusion d'Ocrélizumab.(75)

## D. KESIMPTA® (Ofatumumab)

### a) Indications thérapeutiques

KESIMPTA® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie. (76)

#### 1. [Etudes ASCLEPIOS](#)

Deux études pivots de phase III ASCLEPIO I et II, randomisées, en double aveugle, contrôlées versus un comparateur actif, avec des schémas d'étude identique, ont évalué la sécurité et l'efficacité d'emploi de l'Ofatumumab.

Les patients présentaient des formes récurrentes de SEP (SEP-R), étaient âgés de 18 à 55 ans, avaient un score de handicap à la sélection avec l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale,) compris entre 0 et 5,5 et avaient présenté au moins une poussée documentée au cours de l'année précédente ou deux poussées au cours des deux années précédentes ou une IRM avec gadolinium (Gd) positive au cours de l'année précédente. Il a été inclus à la fois des patients nouvellement diagnostiqués et des patients en relais de leur traitement actuel (76)

Dans les deux études, respectivement 927 et 955 patients atteints de SEP-R ont été randomisés selon un rapport de 1/1 pour recevoir soit des injections sous-cutanées d'Ofatumumab 20 mg toutes les 4 semaines à partir de la semaine 4 après un schéma posologique initial de trois doses hebdomadaires de 20 mg au cours de 14 premiers jours, soit des gélules de Tériflunomide 14 mg par voie orale une fois par jour. Les patients ont également reçu un placebo correspondant à l'autre traitement afin de garantir l'aveugle (étude en double aveugle). Les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les bras de traitement et entre les deux études (voir Tableau 12). L'âge moyen était de 38 ans, la durée moyenne de la maladie était de 8,2 ans depuis l'apparition du premier symptôme, et le score EDSS moyen était de 2,9 ; 40 % des patients étaient naïfs de traitement de fond antérieur et 40 % avaient des lésions en T1 rehaussées par le gadolinium (Gd) à l'IRM d'inclusion. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité des deux études était le taux annualisé de poussées (TAP) confirmées sur la base du score EDSS. Les principaux critères d'évaluation secondaires de l'efficacité incluaient le délai d'apparition d'une progression du handicap à l'EDSS (confirmée à 3 et 6 mois), définie comme une augmentation du score EDSS de  $\geq 1,5$ ,  $\geq 1$ , ou  $\geq 0,5$  chez les patients avec un score EDSS à l'inclusion de respectivement 0, 1 à 5 ou  $\geq 5,5$ . Les autres principaux critères d'évaluation secondaires incluaient le nombre de lésions en T1 rehaussées par le Gd à l'IRM et le taux annualisé de lésions en T2 nouvelles ou élargies. Les principaux critères d'évaluation secondaires liés au handicap ont été évalués dans une méta-analyse des données combinées de l'étude 1 et de l'étude 2 ASCLEPIOS, comme défini dans les protocoles d'étude.(76)

**Tableau 12 : Plan de l'étude, caractéristiques démographiques et à l'inclusion (70)**

Caractéristiques	Étude 1 (ASCLEPIOS I)		Étude 2 (ASCLEPIOS II)	
	Ofatumumab (N = 465)	Teriflunomide (N = 462)	Ofatumumab (N = 481)	Teriflunomide (N = 474)
Âge (moyenne ± écart type ; ans)	39 ± 9	38 ± 9	38 ± 9	38 ± 9
Sexe (femmes ; %)	68,4	68,6	66,3	67,3
Durée de la SEP depuis le diagnostic (moyenne/médiane ; ans)	5,77 / 3,94	5,64 / 3,49	5,59 / 3,15	5,48 / 3,10
Précédemment traités par DMT (%)	58,9	60,6	59,5	61,8
Nombre de poussées au cours des 12 derniers mois	1,2	1,3	1,3	1,3
Score EDSS (moyenne/médiane)	2,97 / 3,00	2,94 / 3,00	2,90 / 3,00	2,86 / 2,50
Volume total moyen des lésions en T2 (cm <sup>3</sup> )	13,2	13,1	14,3	12,0
Patients avec des lésions T1 Gd+ (%)	37,4	36,6	43,9	38,6
Nombre de lésions T1 Gd+ (moyenne)	1,7	1,2	1,6	1,5

Dans les deux études de phase III, l'Ofatumumab comparé au Tériflunomide a démontré une réduction significative du taux annualisé de poussées de respectivement 50,5 % et 58,5 %. La méta-analyse pré-spécifiée des données combinées (77) a montré que l'Ofatumumab comparé au Tériflunomide réduisait de manière significative le risque de progression du handicap confirmée (confirmed disability progression, CDP) à 3 mois de 34,4 % et le risque de CDP à 6 mois de 32,5 %. L'Ofatumumab comparé au Tériflunomide a réduit de manière significative le nombre de lésions en T1 rehaussées par le Gd de 95,9 % et le taux de lésions en T2 nouvelles ou élargies de 83,5 % (les valeurs représentent les réductions moyennes pour les études combinées).

**Tableau 13 : Présentation des principaux résultats des études de phase III dans la SEP-R (70)**

Critères d'évaluation	Étude 1 (ASCLEPIOS I)		Étude 2 (ASCLEPIOS II)	
	Ofatumumab 20 mg (n = 465)	Tériflunomide 14 mg (n = 462)	Ofatumumab 20 mg (n = 481)	Tériflunomide 14 mg (n = 474)
<b>Critères d'évaluation basés sur les études séparées</b>				
Taux annualisé de poussées (TAP) (critère d'évaluation principal) <sup>1</sup>	0,11	0,22	0,10	0,25
Réduction du taux	50,5 % (p <0,001)		58,5 % (p <0,001)	
Nombre moyen de lésions T1 rehaussées par le Gd à l'IRM	0,0115	0,4523	0,0317	0,5141
Réduction relative	97,5 % (p <0,001)		93,8 % (p <0,001)	
Nombre de lésions en T2 nouvelles ou élargies par an	0,72	4,00	0,64	4,15
Réduction relative	81,9 % (p <0,001)		84,5 % (p <0,001)	
<b>Critères d'évaluation basés sur les méta-analyses pré-spécifiées</b>				
Proportion de patients avec une progression du handicap confirmée à 3 mois <sup>2</sup>	10,9 % ofatumumab contre 15,0 % tériflunomide			
Réduction du risque	34,4 % (p = 0,002)			
Proportion de patients avec une progression du handicap confirmée à 6 mois <sup>2</sup>	8,1 % ofatumumab contre 12,0 % tériflunomide			
Réduction du risque	32,5 % (p = 0,012)			
<sup>1</sup> Poussées confirmées (associées à une variation cliniquement pertinente du score EDSS).				
<sup>2</sup> Estimations de Kaplan-Meier au mois 24. Les CDP à 3 et 6 mois ont été évaluées sur la base d'une analyse planifiée de manière prospective des données combinées des deux études de phase III et définies comme une augmentation cliniquement significative du score EDSS maintenue pendant au moins 3 ou 6 mois, respectivement. Une augmentation cliniquement significative du score EDSS est définie comme une augmentation d'au moins 1,5 point si le score EDSS à l'inclusion était de 0, une augmentation d'au moins 1,0 point si le score EDSS à l'inclusion était compris entre 1,0 et 5,0 points, et une augmentation d'au moins 0,5 point si le score EDSS à l'inclusion était d'au moins 5,5 points ou plus.				

Pour conclure, les essais ASCLEPIOS et la comparaison entre les essais par le biais de méta-analyses pré spécifiée (77) ont montré que l'Ofatumumab fait partie des traitements les plus efficaces pour la SEP.

Dans les essais ASCLEPIOS I et II, il a démontré sa supériorité sur le Tériflunomide dans une comparaison directe. D'après les résultats des méta analyse, il est démontré que l'Ofatumumab, administré par voie sous-cutanée, peut être aussi efficace que d'autres anticorps monoclonaux très efficaces (c'est-à-dire l'alemtuzumab, le natalizumab et l'ocrélizumab) (77) dans la SEP-R.

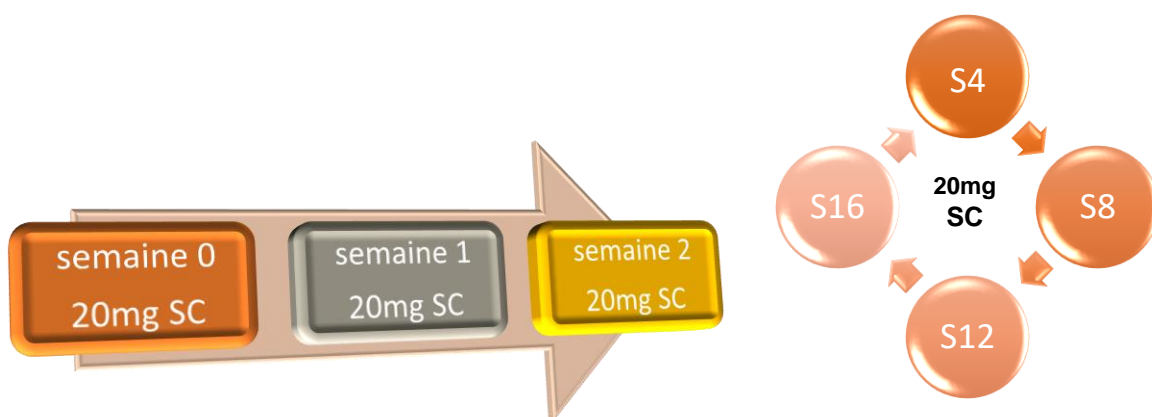
En juin 2021, le KESIMPTA® obtient son AMM.

## b) Schéma posologique et modalités d'administration

### 1. Schéma posologique

La dose recommandée d'Ofatumumab est de 20 mg par injection sous-cutanée avec une dose initiale aux semaines 0, 1 et 2, suivie d'une dose mensuelle à partir de la semaine 4.(76)

En cas d'oubli d'une injection, elle doit être administrée dès que possible sans attendre la prochaine dose prévue. Les doses suivantes doivent être administrées aux intervalles recommandés de 4 semaines.



Temps	Dose
Semaine 0 (début du traitement)	20 mg
Semaine 1	20 mg
Semaine 2	20 mg
Semaine 3	Pas d'injection
Semaine 4	20 mg
Ensuite, chaque mois	20 mg

## 2. Modalités d'administration (76)

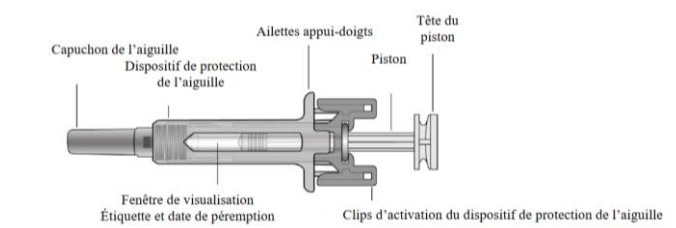
Ce médicament est destiné à être injecté par le patient lui-même en injection sous-cutanée. Les sites habituels des injections sous-cutanées sont l'abdomen, la cuisse et la partie supérieure externe du bras.



La première injection doit être effectuée sous la supervision d'un professionnel de santé puis par le patient lui-même après éducation par un professionnel de santé.

Il s'agit d'un stylo auto-injecteur pré-rempli à usage unique.

Figure 15 : Composition de la seringue préremplie de KESIMPTA®



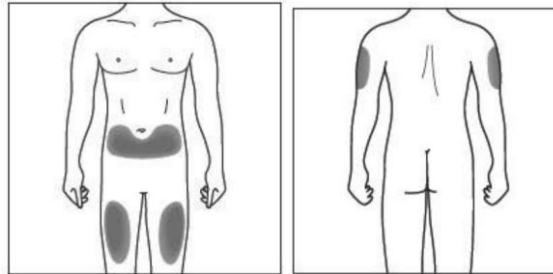
Le stylo KESIMPTA® se conserve au réfrigérateur entre 2 et 8 degrés. Il est recommandé de sortir la seringue 20 minutes et de la réchauffer entre ses mains avant l'injection pour l'amener à température ambiante afin de diminuer les douleurs. Il est préférable d'éviter d'agiter la seringue.

Si nécessaire, KESIMPTA® peut être conservé hors du réfrigérateur à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) durant une période unique de 7 jours maximum. S'il n'est pas utilisé pendant cette période, KESIMPTA® peut alors être remis au réfrigérateur pour une durée maximale de 7 jours. Il faut conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière. Le liquide à l'intérieur doit être limpide à légèrement opalescent.

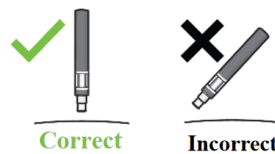
L'injection ne doit pas se faire sur une peau sensible, meurtrie, rouge, écaillée ou dure. De même, il faut éviter les cicatrices, vergetures ou les sites d'infection.



Il est recommandé de nettoyer le site d'injection et de choisir un site différent à chaque injection de KESIMPTA® : le dessus des cuisses, l'abdomen (mais pas la zone de 5 cm autour du nombril) et la partie supérieure externe du bras.



Le stylo doit être tenu de façon à former un angle droit (90 degrés) avec le site d'injection pour faciliter l'écoulement du liquide.



Pendant l'injection, il y aura 2 clics sonores, le 1er clic indique que l'injection a commencé, le 2e clic indique que l'injection est presque finie. Il faut maintenir fermement le stylo contre la peau jusqu'à ce qu'un indicateur vert remplisse la fenêtre et s'arrête de bouger. La peau ne doit pas être frottée après injection. Le stylo usagé doit être jeté dans un collecteur pour déchets tranchants type DASRI.

## c) Propriétés pharmacologiques

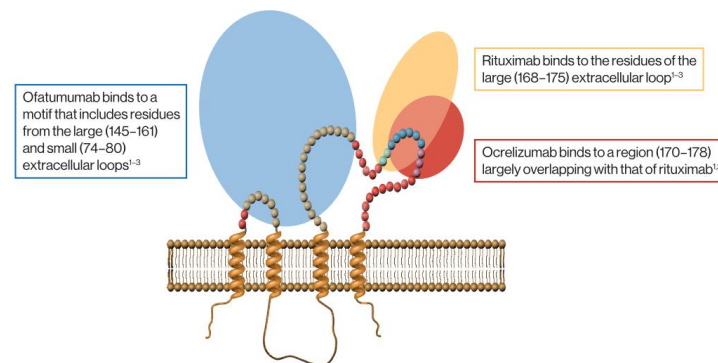
### 1. [Propriétés pharmacodynamiques](#)

#### 1.1. Le mécanisme d'action

L'Ofatumumab est un anticorps monoclonal anti-CD20 entièrement humain (immunoglobuline G1, IgG1) (76), utilisé initialement pour traiter la leucémie lymphoïde chronique à des doses fixes de 300 mg pour la première perfusion et de 2000 mg pour les perfusions suivantes (78).

L'antigène CD20 est une phosphoprotéine transmembranaire exprimée sur les lymphocytes B du stade de pré-lymphocyte B au stade de lymphocyte B mature. Il est également exprimé sur une petite fraction des lymphocytes T activés.

Figure 16 : Schéma des régions de l'antigènes CD20 reconnues par les anticorps monoclonaux (73)



1. Ruuls SR *et al.* *Biootechnol J* 2008;3(9-10):1157–71; 2. Klein C *et al.* *mAbs* 2013;5:22–33; 3. Smith P *et al.* *Mult Scler J* 2016;22(S3):P1143.

L'Ofatumumab se lie à une région distincte de l'épitope reconnu par les autres anticorps anti-CD20 (79) et induit la lyse des lymphocytes B CD20 principalement par cytotoxicité dépendante du complément et, dans une moindre mesure, par cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante de l'anticorps (76).

L'Ofatumumab a également démontré sa capacité à provoquer la lyse cellulaire à la fois dans les cellules à expression élevée et dans les cellules à expression basse de CD20. La quantité de lymphocytes T exprimant CD20 est également diminuée par l'Ofatumumab. (76)

Chez les patients atteints de sclérose en plaques, l'Ofatumumab peut être administré à des doses plus faibles que celles étudiées dans la leucémie lymphocytaire chronique et la polyarthrite rhumatoïde (80) et l'Ofatumumab peut être administré par voie sous-cutanée par le patient après l'administration des doses initiales sous surveillance médicale. Des modèles expérimentaux ont montré que l'accès aux ganglions lymphatiques par le système lymphatique peut être plus direct avec l'administration sous-cutanée qu'avec la perfusion intraveineuse (81), mais cela n'a pas été testé dans des conditions cliniques. A l'arrêt du traitement, il a été rapporté que la réplétion des lymphocytes B et la reconstitution de l'immunité humorale se produisaient plus

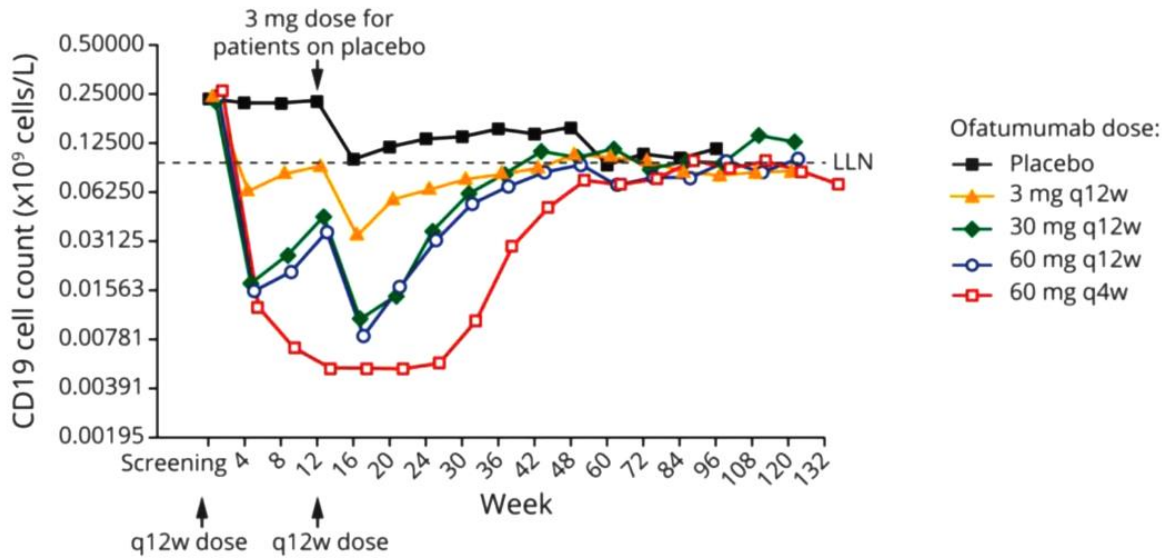
rapidement avec l'Ofatumumab qu'avec d'autres thérapies ciblant les lymphocytes B administrées par voie intraveineuse (79).

## 1.2. Les effets pharmacodynamiques

Les principaux effets pharmacodynamiques de l'Ofatumumab sont la déplétion en lymphocytes B dès 2 semaines après l'instauration du traitement (76), la repopulation en lymphocyte B avec un retour au nombre de l'inclusion à 24,6 semaines après l'arrêt du traitement (76) et l'immunogénicité. En effet dans les études ASCLEPIOS, l'incidence globale des anticorps anti-médicament apparus sous traitement est de 0,2% (2 patients sur 914 traités par l'ofatumumab) (76).

L'étude "Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The MIRROR study" est une étude de phase IIb, multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo. Elle comporte 4 phases : la sélection, 24 semaines de traitement, le suivi sur 24 semaines et le suivi individualisé. Au cours des 12 premières semaines de la phase de traitement, les patients éligibles ont été randomisés (2:1:1:1:2) pour recevoir un placebo ou des doses de 3, 30 ou 60 mg d'ofatumumab toutes les 12 semaines ou 60 mg toutes les 4 semaines, respectivement. La période de 12 semaines contrôlée par placebo a été jugée suffisante pour estimer l'efficacité et la réponse à la dose de l'ofatumumab par rapport au placebo. Cette étude permet donc de valider un délai de réponse et une dose minimale cumulative. Elle montre que le KESIMPTA® atteint son effet maximal à une dose de 60mg sur 12 semaines. (82) Contrairement aux autres anticorps anti CD 20, la repopulation des lymphocytes B CD 20 est précoce (82).

Figure 17 : Graphique extrait de l'étude MIRROR, montrant l'effet des doses d'Ofatumumab en fonction du temps sur les paramètres de la population CD19 (78)



Il est clairement visible sur ce graphique que c'est le schéma 60mg/4 semaines d'Ofatumumab qui permet d'obtenir une déplétion de cellules CD19 (reflet des cellules CD20) la plus importante (environ 0.00400. 10\*9cells/L)

LLN = lower limit of normal (limite inférieure de la normale en cellules CD19 comprise entre 0.06250 et 0.12500. 10\*9cells/L)

## 2. Propriétés pharmacocinétiques

L'Ofatumumab présente un modèle linéaire à deux compartiments avec une élimination de premier ordre associée à une composante de clairance non linéaire (78). Les paramètres pharmacocinétiques de l'Ofatumumab ont été affectés par la surface corporelle, la concentration basale d'IgG et le sexe, mais Struemper et al. (83) ont constaté qu'aucun de ces paramètres n'avait d'impact clinique. Cependant, A. Paci et al. rapportent qu'aucune étude PK/PD n'a été spécifiquement menée pour cet AcM.

D'après les estimations de population pour CL, V1, Q et V2, la composante linéaire du modèle pour l'Ofatumumab présente une clairance de 7,5 ml/h, un t1/2 terminal de 21,8 jours et un volume de distribution à l'état d'équilibre (Vss) de 5,3 L.

Les effets de la taille corporelle de la BSA sur la CL, V1 et V2 ainsi qu'un effet des IgG sur la CL et un effet du sexe sur V1 ont été observés.

Le modèle de fréquence mensuelle d'administration sous-cutanée de 20 mg conduit à une ASCtau moyenne de 483  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  et une Cmax moyenne de 1,43  $\mu\text{g}/\text{ml}$  à l'état d'équilibre. Ces éléments sont compatibles avec un niveau de déplétion efficace en LcB. L'absorption d'Ofatumumab se fait via le système lymphatique à l'instar des anticorps monoclonaux administrés par voie SC type Adalimumab.

Concernant la biotransformation, la nature protéique d'Ofatumumab est de type protéolytique avec dégradation en acides aminés par des enzymes ubiquitaires.

L'élimination d'ofatumumab est de 2 types : soit fonction de la liaison aux LcB, soit par une voie indépendante des LcB et médiée par une endocytose comparables à celle des autres immunoglobulines de type IgG avec une dégradation à l'intérieur des cellules.

La clairance d'ofatumumab est davantage influencée par les cellules B en phase initiale de traitement et va naturellement en devenir moins dépendante une fois la déplétion installée. Cette caractéristique justifie qu'ofatumumab ait un profil pharmacocinétique non linéaire avec réduction de sa clairance au fil du traitement.

#### d) Mises en garde et précaution d'emploi

L'intérêt de la forme SC est en particulier lié à la nature des réactions observées au décours de l'injection (=RAP). Elles sont effectivement possibles mais beaucoup plus réduites qu'avec ocrelizumab ou rituximab par voie intraveineuse. L'injection ne justifie donc pas d'une prémédication systématique par corticoïdes et antihistaminiques. Les patients doivent cependant être sensibilisés à la reconnaissance des signes de ce type de réactions pour avoir une conduite à tenir claire en cas d'apparition de ces signes jusqu'à 24 heures après l'administration.

En revanche et contrairement aux formes IV, des réactions locales au point d'injection ont été rapportées dans les études et ont décrits rougeur, œdème, prurit ou douleurs d'où la nécessité d'avoir une phase de supervision en centre hospitalier ou par une infirmière libérale avant de laisser le patient en auto-injection seul à son domicile (84).

Comme attendu pour les anti-CD20, l'ofatumumab peut être associé à un risque accru d'infections. Vérifier le statut infectieux doit donc être systématique et l'injection doit être retardée chez les patients infectés jusqu'à résolution du sepsis (84).

Il est connu et évoqué précédemment que des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) peuvent survenir sous Rituximab. Des réactivations du virus JC ont été observées chez des patients traités par de l'ofatumumab à doses supratherapeutiques mais aucun cas de LEMP n'a été décrit avec ofatumumab dans la SEP. La vigilance est quand même la règle pour tout médecin face à des signes évocateurs de LEMP autrement dit une poussée violente avec forte composante neuromotrice. Il en va de même pour la découverte de lésions évocatrices par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). En cas de suspicion, le traitement est immédiatement stoppé et des investigations menées en urgence (84).

Sur le plan de la réactivation virale, le statut « VHB » doit également être évalué dans le bilan préthérapeutique comme tout anti-CD20 mais sans particularité en rapport avec ofatumumab. Le risque de déclencher une hépatite fulminante reste d'actualité.

Dans le même esprit, tout patient avec une immunodépression sévère thérapeutique ou pathologique en cours ne peut être candidat à ofatumumab.

Les recommandations concernant le statut vaccinal du patient avant traitement restent les mêmes que pour ocrelizumab en particulier pour la vaccination antigrippale, anti-COVID 19 et antipneumococcique. En clair, le statut vaccinal doit être complet au moins 4 semaines avant la première injection SC. Le niveau de déplétion en cellules B a un impact sur le niveau de réponse au vaccin inactivé injecté et les vaccins vivants atténués doivent être évités. A ce titre, le délai médian de repopulation des lymphocytes B à la limite inférieure de la normale est de 24,6 semaines après l'arrêt du traitement selon les données des études de phase III (84).

#### e) Effets indésirables

Les effets indésirables principaux du KESIMPTA® sont les infections des voies respiratoires supérieures (grippe, sinusite, rhinopharyngite...), les réactions locales

au site d'injection, les réactions systémiques liées à l'injection, l'herpès buccal et le déficit en immunoglobuline M (85) (cf. tableau ci-dessous avec les fréquences)

Tableau 14 : Tableau des effets indésirables d'après le RCP(70)

<b>Infections et infestations</b>	
Très fréquent	Infections des voies respiratoires supérieures <sup>1</sup> Infections des voies urinaires <sup>2</sup>
Fréquent	Herpès buccal
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Très fréquent	Réactions au site d'injection (locales)
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>	
Très fréquent	Réactions liées à l'injection (systémiques)
<b>Investigations</b>	
Fréquent	Déficit en immunoglobuline M sanguine
<sup>1</sup> Un regroupement des termes préférés ( <i>preferred terms</i> , PT) suivants a été retenu pour la détermination de la fréquence de cet effet indésirable : rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, grippe, sinusite, pharyngite, rhinite, infection virale des voies respiratoires supérieures, angine, sinusite aiguë, pharyngoamygdalite, laryngite, pharyngite streptococcique, rhinite virale, sinusite bactérienne, angine bactérienne, pharyngite virale, angine virale, sinusite chronique, herpès nasal, trachéite. <sup>2</sup> Un regroupement des termes préférés suivants a été retenu pour la détermination de la fréquence de cet effet indésirable : infection des voies urinaires, cystite, infection des voies urinaires par colibacille, bactériurie asymptomatique, bactériurie.	

Les résultats de l'étude « Efficacy and safety of ofatumumab in recently diagnosed, treatment-naïve patients with multiple sclerosis: Results from ASCLEPIOS I and II » permettent d'étudier en détail les effets indésirables de L'Ofatumumab vs le Teriflunomide.. Les données sont présentées dans le tableau 14 sous forme de nombre de participants (%) présentant au moins un événement. (86)

**Tableau 15 : Effets indésirables chez les patients récemment diagnostiqué d'une SEP et naïf de tout traitement, dans les études ASCREPIOS I et II(82)**

Safety event	Ofatumumab (N=314)	Teriflunomide (N=301)
AEs	266 (84.7)	259 (86.0)
AEs leading to treatment discontinuation	19 (6.1)	7 (2.3)
Most common AEs ( $\geq 10\%$ in any group)		
Nasopharyngitis	78 (24.8)	70 (23.3)
Injection-related systemic reaction	63 (20.1)	45 (15.0)
Headache	45 (14.3)	47 (15.6)
Upper respiratory tract infection	40 (12.7)	49 (16.3)
Fatigue	28 (8.9)	30 (10.0)
Alopecia	16 (5.1)	50 (16.6)
Infections (all)	176 (56.1)	170 (56.5)
SAEs	22 (7.0)	16 (5.3)
Infections <sup>a</sup>	6 (1.9)	2 (0.7)
Malignancy	2 (0.6) <sup>b</sup>	1 (0.3) <sup>c</sup>
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)

*AE : événement indésirable ; N : nombre total de participants inclus dans l'analyse ; RDTN : patient récemment diagnostiqué, naïf de traitement ; SAE : événement indésirable grave.*

*a → Trois cas d'appendicite, un cas de grippe, un cas de septicémie neutropénique, un cas d'infection des voies respiratoires supérieures dans le groupe ofatumumab, un cas d'appendicite et un cas de pneumonie dans le groupe Teriflunomide.*

*b → Toutes les affections malignes étaient des carcinomes basocellulaires.*

*c → Un cas de carcinome basocellulaire n'était pas répertorié comme un EIG.*

En effet des proportions similaires de participants ont présenté des effets indésirables (EI) dans les deux groupes de traitement (Ofatumumab, 84,7 % ; Tériflunomide, 86,0 %). Les EI survenus chez au moins 10 % des participants sous Ofatumumab étaient la rhinopharyngite, les réactions systémiques liées à l'injection, les céphalées et les infections des voies respiratoires supérieures ; et sous Tériflunomide, la rhinopharyngite, l'alopecie, les infections des voies respiratoires supérieures, les réactions systémiques liées à l'injection, les céphalées et la fatigue. Des effets indésirables graves (EIG) ont été signalés chez 22 participants (7,0 %) recevant de l'Ofatumumab et 16 (5,3 %) recevant du Tériflunomide. Il n'y a eu aucun décès. D'autre part, des réactions systémiques liées à l'injection ont été rapportées chez 62 participants (20,1 %) recevant l'Ofatumumab et 45 participants (15,0 %) du groupe



Tériflunomide recevant des injections de placebo. Deux tumeurs malignes (0,6 %) ont été signalées dans le groupe Ofatumumab, et une (0,3 %) dans le groupe Tériflunomide (tous des carcinomes basocellulaires).

D'après ces données, nous pouvons en déduire que globalement les infections des voies respiratoires supérieures sont plus nombreuses chez les patients traités par Ofatumumab vs Tériflunomide. Cependant la fatigue et l'alopécie sont des effets indésirables proportionnellement plus élevés chez les patients sous tériflunomide.

#### f) Surdosage

Initialement, l'Ofatumumab a été utilisé dans l'indication des LLC à des doses allant jusque 2000mg administrée par perfusion intraveineuse cependant par injection sous-cutanée il n'a pas été évalué ni autorisé dans cette indication. C'est pour cela qu'il ne doit pas être utilisé dans des indications oncologiques. (76) Une petite étude de phase 2 avec escalade de dose a indiqué que l'Ofatumumab intraveineux à des doses de 100, 300 et 700 mg a entraîné une réduction robuste ( $\approx 99\%$ ) de l'activité des nouvelles lésions IRM chez les patients atteints de SEP-RR. (82) De plus ces études ont montré qu'il n'y avait pas de toxicité limitant la dose (76) Une extrapolation à la voie SC peut donc être réalisée.

#### g) Grossesse et allaitement

Il n'y a pas de particularité distinguant Ofatumumab des autres anti-CD20 utilisés par voie IV. Les caractéristiques pharmacocinétiques justifient à ce jour de maintenir une contraception efficace durant les 6 mois qui suivent la dernière administration. (76) En revanche, les neurologues sont invités à déclarer au laboratoire fabricant les cas de grossesse et les complications éventuellement associées qui se manifesteraient jusqu'à 6 mois après la dernière dose d'Ofatumumab, de manière à permettre le suivi de ces patientes par le biais du programme de surveillance renforcée des grossesses (PRenancy outcomes Intensive Monitoring programme, PRIM).

Il est quand même à noter que l'administration intraveineuse d'ofatumumab à des singes cynomolgus gravides, à des doses  $\leq 100\text{mg/kg}$ , n'a pas été associée à une toxicité maternelle ou à une embryotoxicité, et n'a pas affecté la croissance et le développement des nourrissons (74).

Concernant l'allaitement, il est déconseillé de principe pendant un traitement par KESIMPTA® sauf si la patiente a été traitée par l'ofatumumab jusqu'aux derniers mois de sa grossesse, l'allaitement peut dans ce cas débuter immédiatement après la naissance (76).

#### h) Modalité de délivrance

Le grand intérêt du KESIMPTA® est la possibilité de rendre autonome le patient à sa propre injection. Cette autonomie demande d'être validée par l'équipe médicale et paramédicale qui suit le patient et la première injection se fait systématiquement par un professionnel de santé qui explique la marche à suivre de façon détaillée. A titre d'exemple, au centre hospitalier de Lens, la première séance est réalisée selon un modèle éducatif avec une forme de qualification du patient avant réalisation de ses gestes au domicile. Cette phase d'appropriation peut varier d'un patient à l'autre en fonction de sa bonne compréhension des modalités d'injection mais aussi en fonction de ses appréhensions personnelles.

### E. Ublituximab : un nouvel anticorps anti CD20

L'Ublituximab est un anticorps monoclonal IgG1 chimérique de type I qui se lie à un épitope du CD20 distinct des épitopes ciblés par les autres anticorps anti-CD20 (87). L'ublituximab est glyco-conçu avec une faible teneur en fucose dans sa région cristallisable fragmentée, ce qui augmente son affinité pour toutes les variantes de Fc $\gamma$ RIIIa et active la fonction des cellules NK. Dans le contexte de la SEP, l'ublituximab agit comme un immunosuppresseur: il cible les lymphocytes B potentiellement nocifs présents dans la circulation sanguine et au sein du système nerveux central et

provoque leur destruction (88). Dans les études expérimentales, l'Ublituximab a montré une cytolysse cellulaire anticorps-dépendante médiée par les cellules NK7-9 tout en maintenant la lyse médiée par le complément (89). Dans les études in vitro, l'Ublituximab avait un potentiel de cytolysse cellulaire anticorps-dépendante 25 à 30 fois supérieur à celui des autres anticorps anti-CD20. Dans un petit essai de phase 2, contrôlé par placebo, impliquant des participants atteints de sclérose en plaques récurrente, l'Ublituximab a induit une déplétion des cellules B en 24 heures (90).

L'Ublituximab est en cours d'évaluation pour le traitement de la sclérose en plaques récurrente.

En effet l'étude « Ublituximab versus Tériflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis » du New England Journal of Medicine rapporte deux essais identiques de phase 3, en double aveugle ULTIMATE I et II. Les participants atteints de sclérose en plaques récurrente ont été répartis aléatoirement dans un rapport 1 :1 pour recevoir de l'Ublituximab par IV (150 mg au jour 1, puis 450 mg au jour 15 et aux semaines 24, 48 et 72) et un placebo oral ou du Tériflunomide oral (14 mg une fois par jour) et un placebo intraveineux. Le principal critère d'évaluation était le taux annualisé de rechute. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient le nombre de lésions renforcées par le gadolinium à IRM à 96 semaines et l'aggravation du handicap.

Au total, 549 participants ont été recrutés pour l'essai ULTIMATE I et 545 pour l'essai ULTIMATE II. Le suivi médian était de 95 semaines. Dans l'essai ULTIMATE I, le taux de rechute annualisé était de 0,08 avec l'Ublituximab et de 0,19 avec le Tériflunomide. Dans l'essai ULTIMATE II, le taux de rechute annualisé était de 0,09 et de 0,18, respectivement. Le nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium était de 0,02 dans le groupe Ublituximab et de 0,49 dans le groupe Tériflunomide (P=0,002)(87).

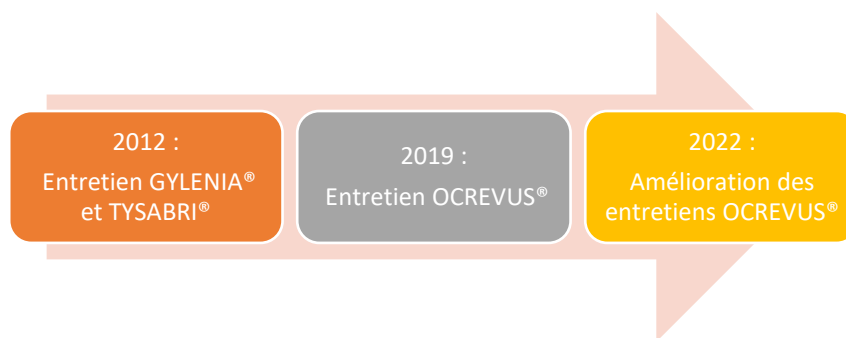
Dans l'analyse groupée des deux essais, 5,2 % des participants du groupe Ublituximab et 5,9 % des participants du groupe Tériflunomide ont présenté une aggravation de l'invalidité à 12 semaines. Des réactions liées à la perfusion sont survenues chez 47,7 % des participants du groupe Ublituximab. Des infections graves sont survenues dans 5,0 % des cas dans le groupe Ublituximab et dans 2,9 % des cas dans le groupe Tériflunomide(87).

Pour conclure, parmi les participants atteints de sclérose en plaques récurrente, l'Ublituximab a entraîné un taux de rechute annualisé plus faible et moins de lésions cérébrales à l'IRM que le Tériflunomide sur une période de 96 semaines, mais n'a pas entraîné de réduction significative du niveau de handicap sévère.

La FDA est en cours d'examen des données de ces essais et devrait prendre une décision d'ici fin 2022 mais il est à ce jour compliqué d'apprécier la place potentielle de ce nouvel anti-CD20 dans l'arsenal thérapeutique faute de comparaison directe avec les autres anti-CD20 et donc le caractère original de son mécanisme d'action pose encore question sur le plan de l'intérêt clinique.

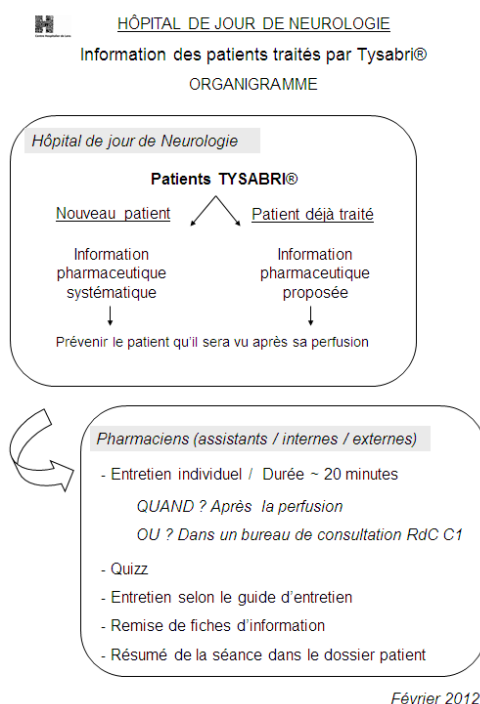
### III. Entretiens pharmaceutiques OCREVUS au CHL

#### A. Contexte



Depuis 2012, l'équipe pharmaceutique du Centre Hospitalier de Lens (CHL) participe aux programmes d'éducation thérapeutique des patients atteints de SEP en collaboration avec l'équipe médicale et paramédicale. Elle anime en particulier des ateliers collectifs sur la gestion des poussées. En parallèle de ce programme, les pharmaciens mènent des entretiens thérapeutiques réguliers pour 3 types de traitements : Natalizumab, Fingolimod et Ocrélizumab. A titre d'exemple, l'organigramme des entretiens «Natalizumab » est décrit ci-dessous. Il a été le premier développé dans le cadre de l'hospitalisation de jour et sert encore de modèle organisationnel aujourd'hui pour ces natures d'interventions donc par exemple pour la structuration des entretiens « Ocrelizumab »

Figure 18 : Exemple de l'organigramme des entretiens TYSABRI® du CHL



A la suite de la commercialisation d'Ocrélizumab et de son référencement au CHL en juin 2019, il a été décidé de façon collégiale par l'équipe d'ETP « SEP » que seraient mis en place des entretiens pharmaceutiques pour Ocrélizumab à J15 (soit à la 2ème perfusion) en complément de l'information fournie par le neurologue en amont de l'initiation et à J0 et de l'information transmise par les infirmières d'éducation à chaque hospitalisation de jour

## B. Organisation locale et méthodologie

La structuration de l'entretien a nécessité des réunions préalables à la mise en place de ces séances pour que les professionnels impliqués puissent valider ensemble la méthodologie, le contenu et la nature des supports éducationnels retenus. Neurologues, Pharmaciens, Infirmières et Psychologues se sont ainsi rencontrés 3 fois au cours de l'année 2019 pour arrêter l'organisation actuelle.

La préparation au traitement se fait en amont de l'initiation, soit au moins 4 semaines avant de débiter le traitement et après mise à jour du statut vaccinal et

infectieux avec réalisation d'un bilan pré thérapeutique stéréotypé complet. Une information pré-initiation est réalisée avec l'obligation de contraception pour la femme en âge de procréer, l'explication des modalités d'administration, des effets indésirables potentiels en cours de perfusion et l'organisation de la venue en Hôpital de Jour. Il est de plus en plus fréquent qu'Ocrevus soit prescrit précocement dans la stratégie thérapeutique des SEP RR très active au niveau clinique et/ou à l'IRM. La charge lésionnelle est de plus en plus retenue comme un élément clef d'éligibilité à Ocrélizumab. Le neurologue va souvent proposer plusieurs options aux patients avec des choix possibles entre l'immunosuppression orale et injectable et il laisse une certaine liberté dans le choix au patient pour faciliter l'alliance thérapeutique. En effet, l'adhésion à moyen et long terme est un des points faibles du suivi de nos patients SEP surtout pour les formes d'évolution légère et modérée avec une fréquence faible de poussées et un handicap peu marqué (EDSS < 2). La bonne compréhension de la pathologie, des symptômes, des effets des traitements et des lésions détectées à l'IRM est donc capitale pour le patient pour mesurer l'intérêt d'atteindre un « NEDA » prolongé.

Le J0 étant jugé suffisamment anxiogène et ne voulant pas accumuler stress et « surinformation », il a été décidé que le pharmacien interviendrait systématiquement au J15 soit au décours de la 2<sup>ème</sup> perfusion. Son discours est alors beaucoup plus audible et complémentaire du message initial. Son intervention se fait systématiquement après le branchement de la perfusion du patient avec l'accord préalable de celui-ci. La durée moyenne d'intervention est de 45 minutes.

## C. Spécificités liées au profil des patients

Une particularité du profil psychologique des patients « SEP » liée à la pathologie, même à des stades précoces et même si la symptomatologie n'est pas très marquée, justifie que le message transmis soit clair, concis et délivré avec empathie.

En effet, les patients sont plutôt névrosés, avec une réflexion plus poussée que la moyenne et des problèmes de cognition pouvant être assez marqués avec des difficultés d'apprentissage et des troubles de la mémoire. Il faut donc tenir compte de ces éléments pour adapter son mode de communication. Répéter une information est

souvent nécessaire, limiter les discours anxiogènes tout en restant factuel est important. La complémentarité entre les acteurs de l'équipe d'éducation est donc particulièrement bénéfique à l'acquisition de compétences.

## D. Posture éducative et communication

Comme expliqué précédemment, les pharmaciens qui interviennent dans ces entretiens adoptent une posture éducative et sont formés à l'ETP avec des techniques d'entretien qui utilisent les techniques de communication propres à l'ETP. Les procédés utilisés sont :

- Attitude empathique, conviviale et chaleureuse
- Exploration des 5 dimensions du patient : biomédicale, psychoaffective, socioprofessionnelle, cognitive et dimension « projets ».
- Recours aux questions ouvertes du type : Que savez-vous de ce nouveau traitement ? Pourquoi votre injection se fait toujours à l'hôpital ? etc...
- Emploi de la technique du « reflet » ou de la « reformulation »
- Discussion autour d'objectifs concrets, mesurables et atteignables (SMART)
- Utilisation de la technique du « Résumé »
- Utilisation d'outils d'évaluation des compétences
- Etc...

## E. File active

La file active des patients suivis au CH Lens était de 67 patients au 1<sup>er</sup> juin 2022. Toutes les cures font l'objet d'une traçabilité nominative complète en raison du statut de molécules remboursées en sus des GHS ou dites hors T2A. L'indication est dans 100% des cas une indication AMM de SEP RR. Les comptes-rendus des entretiens sont reportés dans le dossier patient informatisé du CH Lens : Millenium® développé par la société CERNER. Ils sont donc consultables par tous les acteurs hospitaliers habilités.

## F. Déroulement des entretiens

### a) Cadre d'intervention

Le pharmacien est prévenu systématiquement au J0 par l'équipe d'éducation de l'hôpital de jour de Médecine du jour et de l'heure de venue du patient pour le J15. Il prend contact le jour J avec l'infirmière du service pour connaître l'heure d'arrivée du patient et ainsi choisir le moment le plus adapté pour débiter l'entretien. Celui-ci est toujours réalisé en chambre, patient perfusé ou en cours de surveillance post-perfusion soit entre 11h et 14h quand le patient est au calme et en dehors du créneau du repas du midi. Chaque pharmacien se présente au patient qui a été préalablement averti de l'existence d'un entretien pharmaceutique. L'intervention n'étant pas « classique », les patients sont souvent assez surpris et il est important en préambule d'expliquer les raisons de cette démarche qui n'est pas culturellement « habituelle » dans l'organisation des soins dans les hôpitaux français. Une attention particulière est donc portée à repreciser le rôle du Pharmacien pour faciliter l'adhésion.

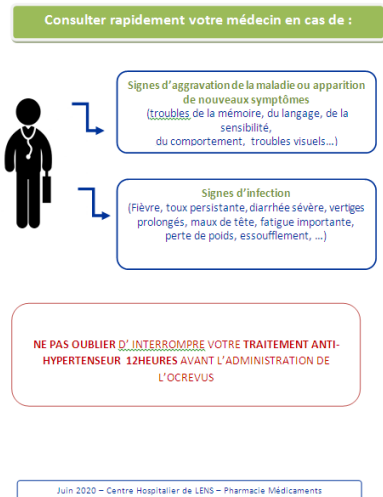
### b) Support

L'entretien est donc supporté par une fiche ou plaquette destiné aux patients et qui regroupent un certain nombre d'informations classiques mais présenté sous un format ludique et didactique avec les rubriques suivantes :

- Le nom du médicament et sa posologie
- Sa voie d'administration
- les précautions d'emploi
- les effets indésirables les plus fréquents
- les surveillances cliniques, biologiques

Cette plaquette sert de fil conducteur à la réalisation de notre séance.





**Mon traitement : OCREVUS®**

OCREVUS® est indiqué en traitement de fond de la sclérose en plaques (SEP)

C'est un anticorps (ocrelizumab) qui détruit des cellules impliquées dans la maladie (lymphocyte B), ce qui diminue l'inflammation et la destruction de la gaine de myéline des neurones.

OCREVUS® est réservé à l'usage hospitalier. Il doit être instauré et surveillé par des médecins spécialisés en neurologie

**COMMENT ?**

Si vous avez un traitement antihypertenseur, interrompez-le 12h avant l'administration

- Les 2 premières doses administrées à 2 semaines d'intervalle puis 1 fois tous les 6 mois
- En perfusion de 2h00 à 3h30
- + Une heure de surveillance

Réactions liées à la perfusion : (pendant la perfusion ou dans les 24 h suivant la perfusion) Céphalées, difficulté à respirer, vertiges, frissons hypotension, Bouffées de chaleur, réactions cutanées...

**RISQUES ?**

Effets très fréquents (≥1/10)	Effets fréquents (≥1/100 à <1/10)	Effets rares
Infections notamment respiratoires Réactions associées à la perfusion	Neutropénie	LEMP : Leucoencéphalite multifocale progressive : symptômes comparables à une poussée de SEP (troubles de la vue, de la mémoire, troubles moteurs) ☞ fiche LEMP

+ Risques pour le bébé : Contraception efficace ou informez votre médecin en cas de souhait de grossesse ou de grossesse débutante

+ Certains vaccins sont contre-indiqués avec OCREVUS® : Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien

**SUIVI ?**

**AVANT LE TRAITEMENT : Bilan PRE-OCREVUS**

- IRM cérébrale récente
- Radio du thorax + **Quantiferon®**  
Pour vérifier l'absence d'infection tuberculeuse latente (IDR\* = intradermoréaction à la tuberculine)
- Test de grossesse
- Prise de sang : Bilan standard et immunitaire, recherche et dosage de virus (JC et VH, ZVZ, Hep B et C)
- Vaccination : vaccin antineumoococcique + vaccin antigrippal et mise à jour des vaccins (DTPC, HPV...)

A cause du risque d'infection

Pour s'assurer de l'efficacité du traitement et à cause du risque de LEMP ☞ fiche LEMP

**Examen clinique + Bandelette urinaire**  
Avant chaque perfusion  
Pour vérifier l'absence d'infection latente  
+ Prise de sang bilan standard et immunitaire  
Tous les 2 mois  
Pour détecter une diminution des défenses immunitaires

**Examen neurologique :**  
Avant chaque perfusion  
Pour détecter une modification de l'état neurologique  
+ IRM  
Tous les 3, 6 ou 12 mois selon les patients

Le principe de la plaquette d'information est de répondre simplement aux interrogations des patients en restant le plus pratique possible. L'accent est mis sur « l'autonomisation » des patients en particulier au niveau des conduites à tenir en cas de survenue d'effets indésirables. Cette plaquette fait l'objet d'une validation interne et nécessite d'être remise à jour périodiquement. A titre d'exemple, un sujet fait actuellement débat, c'est la durée de maintien de la contraception après la dernière cure en cas de désir de grossesse. Actuellement fixée à 12 mois, elle pourrait être réduite à 6 ou 3 mois ce qui peut rendre délicat le message communiqué dans cette période de transition. Cette plaquette fera l'objet prochainement d'une révision complète qui sera associée à la rédaction d'une nouvelle plaquette « Kesimpta® » pour coller en permanence à l'actualité de la prise en charge de la maladie.

### c) Outils

Plusieurs outils viennent compléter la plaquette « patient ». Il s'agit d'un quizz « patient », outil d'évaluation « interne » qui permet d'appréhender les connaissances du patient et d'objectiver ses besoins spécifiques et ses croyances. On utilise, si besoin, des schémas pour expliquer le mécanisme d'action de l'OCREVUS et une fiche qui regroupe les sites internet fiables fournissant des informations validées pour guider le patient dans sa navigation sur le web. Les différents documents sont remis au patient en fin d'entretien et son score au quizz est débattu pour une meilleure appropriation des connaissances.

### d) Axe d'amélioration

En dehors de la mise à jour régulière des outils existants, les principaux axes d'amélioration sont la création de nouveaux outils en particulier sur l'interprétation de l'IRM, les règles hygiéno-diététiques, la gestion des symptômes au quotidien tels que la fatigue, les troubles de la mémoire, les douleurs et les troubles urinaires qui sont des préoccupations majeures pour les patients et pour lesquels nous sommes régulièrement interpellés dans nos séances. Un autre point est à l'étude mais pose des problèmes de sécurisation de la transmission des données. Il consiste à généraliser la réalisation d'un second entretien pharmaceutique à distance du premier mais les modalités restent à définir (M6 en présentiel ou à une autre période en visio ou par téléphone). L'harmonisation d'une grille de compte-rendu plus exhaustive et facile à compléter par le pharmacien dans le dossier patient informatisé est aussi une des pistes d'amélioration actuelles.

## G. Illustration d'un entretien OCREVUS

Nous illustrerons nos propos par la présentation du cas de Mme K, 31 ans pour laquelle nous avons réalisé un entretien pharmaceutique Ocrélizumab au cours de sa deuxième perfusion soit à J15. L'entretien s'est déroulé le 27 Juin 2022 vers 11h, soit avant son repas mais après son branchement de perfusion. Il est réalisé par moi-

même en présence d'un pharmacien senior qualifié à l'ETP qui joue le rôle d'observateur et qui complète la séance en cas de besoin.

L'entretien débute dans la chambre individuelle d'HJ Médecine après avoir vérifié l'identité de la patiente pour éviter toute erreur d'identitovigilance. Ensuite, j'explique à la patiente les objectifs de l'entretien. Celle-ci s'est montrée d'emblée très enthousiaste à l'idée de parler de ses traitements avec un pharmacien.

Nous nous intéressons d'abord au mode de vie de la patiente afin de comprendre quels sont les freins et les leviers éducationnels à sa prise en soins. Mme K vit en couple avec 2 jeunes enfants et est professeure des écoles. Son diagnostic de SEP de type RR a été posé il y a 14 ans soit à un âge très jeune par rapport à l'âge de découverte moyen de la pathologie.

Après avoir débuté son parcours de soins par un traitement par interféron beta par voie sous cutanée, Mme K a été traitée par un immunosuppresseur par voie orale : TECFIDERA® (Diméthyle fumarate) à une posologie de 240mg 2 fois par jour. Ce traitement semblait efficace sur le plan du NEDA 3 c'est-à-dire pas de nouvelles poussées, pas d'évolution du Handicap et pas d'extension lésionnelle à l'IRM.

Son traitement a été ensuite suspendu pour sa grossesse entre Mars 2020 et Février 2021, en concertation avec le neurologue. Comme il est classique dans cette situation, Mme K n'a pas allaité son bébé, son traitement ayant été repris en post-partum immédiat. La patiente nous explique qu'en Mars 2021 une nouvelle lésion apparaît à l'IRM qui justifiera des bolus de Methylprednisolone afin de prévenir une éventuelle poussée. Une poussée survient pourtant avec apparition d'une diplopie pendant un mois traitée par 3g de Methylprednisolone IV. Cette diplopie est alors complètement résolutive mais la marche reste un peu plus difficile avec une fatigabilité du membre inférieur droit. En octobre 2021, une nouvelle lésion est observée à l'IRM, suivie en mars 2022 par des épisodes d'engourdissement du membre inférieur droit transitoires et des paresthésies des doigts à gauche avec apparition d'une nouvelle lésion. Il est conclu à un échec au TECFIDERA® sans que nous ayons pu véritablement investigué si l'observance était optimale. En effet, Mme K rapporte une tolérance médiocre à TECFIDERA® en particulier au niveau digestif avec des bouffées de chaleur fréquentes.

La patiente dit poursuivre ses activités de la vie quotidienne normalement. Elle est consciente de sa maladie.

Le neurologue de l'équipe propose à Mme K de passer à un traitement de seconde ligne par voie injectable, qui pourrait être soit le TYSABRI® si les anticorps anti JC virus sont négatifs ou OCREVUS. En Mai 2022, Ocrevus est finalement retenu, Mme K ayant un statut JC positif qui interdit Natalizumab à cause du risque « LEMP ».

Après vérification de son statut vaccinal et vaccination par Prevenar 13° et vérification des sérologies pour valider son statut infectieux, Mme K a pu réaliser sa 1<sup>ère</sup> perfusion le 12 Juin 2022. Cette 1<sup>ère</sup> perfusion de 300mg, soit une ½ dose est bien tolérée, Mme K signalant simplement une gêne laryngée avec une toux rapidement résolutive le soir de la perfusion. La perfusion est réalisée sous antihistaminique (Polaramine) et corticothérapie (Méthylprednisolone) pour limiter le risque de RAP. Les perfusions font l'objet d'une surveillance infirmière toutes les 30 minutes de la Tension Artérielle avant de passer à un palier de débit de perfusion supérieur. La durée de perfusion est d'environ 2 heures.

Nous réalisons avec elle le quizz d'évaluation. Elle obtient 16/16 ce qui révèle un très bon niveau de connaissances initiales et qui nous permet d'approfondir certains points avec elle en particulier la notion de rémission, de traitement « à vie » et la signification de l'IRM.

Mme K est demandeuse de données sur son pronostic en rapport avec son âge et l'efficacité de ce nouveau traitement. Elle ne semble pas très inquiète sur le volet handicap, a une vision très positive de sa prise en charge médicale et se projette même vers une 3<sup>ème</sup> grossesse.

Nous avons donc pu évoquer la problématique de contraception et de préparation de la grossesse en amont avec la période de 12 mois à respecter après la fin du traitement. Nous avons pu ainsi expliquer les raisons de ses poussées post-partum lors de la grossesse précédente mais aussi les raisons pour lesquelles on peut souvent se passer d'un traitement de fond pendant la grossesse malgré l'absence d'embryo- et foeto- toxicité avec ocrelizumab. La figure que nous employons pour illustrer nos propos est de dire que le niveau de protection immunologique générée par la grossesse est comparable à une exposition au traitement immunosuppresseur le plus puissant type Natalizumab.

En utilisant la plaquette d'information, nous abordons ensuite les notions d'efficacité et de tolérance d'Ocrevus. Nous insistons en particulier sur les réactions

associées à la perfusion et le risque infectieux surtout broncho-pulmonaire et urinaire et sur la nécessité d'être vigilante et de limiter les contacts avec d'autres personnes infectés y compris ses propres enfants. Elle prend conscience du caractère immunosuppresseur puissant d'Ocrevus et des règles à adopter pour se protéger dans la vie de tous les jours.

La séance se finit par un échange de coordonnées mail et téléphoniques pour laisser la possibilité à la patiente de nous contacter a posteriori pour tout problème.

Les documents remis à la patiente sont donc :

- La plaquette Ocrevus
- La fiche « site internet »

Il s'agit d'un entretien constructif pour une patiente très demandeuse d'informations avec une bonne compréhension de la maladie, du traitement et des conséquences associées. Elle ne se limite pas dans sa pratique d'activités, y compris les activités physiques. Elle est très impliquée dans son métier, bien soutenue dans sa sphère familiale et elle a donc beaucoup de facilités à se projeter vers l'avenir symbolisé par cette volonté avouée d'avoir un 3<sup>ème</sup> enfant.

Cependant, il est important de notifier que chaque entretien est différent, certes celui-ci paraît « idéal » mais ils ne le sont pas tous. Certains patients éprouvent des difficultés dans l'acceptation de la maladie ou dans les rapports avec leur proche par exemple, ce qui rend unique chaque entretien.

Enfin, sans vouloir donner une vision trop positive de cette maladie qui peut réellement avoir une évolution défavorable grevée d'un handicap parfois lourd, ce cas montre qu'une prise en charge précoce avec les moyens modernes de diagnostic et de traitements a bien changé le pronostic de la SEP en RR en 2022 avec une prise en soins portée de plus en plus vers la qualité de vie à moyen et long terme. Mme K n'est donc pas un cas isolé et l'entretien pharmaceutique trouve toute sa place dans ce processus d'amélioration continue de la qualité des soins.

## CONCLUSION / DISCUSSION

Les anticorps anti-CD 20 ont révolutionné la prise en charge des patients atteints de SEP. Avec une nette diminution du nombre de poussées et une amélioration du handicap engendré par la maladie, cette classe thérapeutique a su se démarquer. Les différentes voies d'administration IV ou SC ainsi que les différentes fréquences d'administration permettent au patient de choisir et d'être acteur de sa prise en charge. De plus le faible nombre d'effets indésirables provoqués par ses médicaments améliore l'observance et la qualité de vie du patient.

L'apparition de l'immunothérapie ciblée s'intègre parfaitement dans une démarche de médecine personnalisée qui ne fait que progresser avec de nouvelles approches explorées par la recherche et la production constante de nouvelles molécules.

La prise en charge de la sclérose en plaques ne se limite pas à la délivrance d'un traitement de fond. C'est une maladie complexe pour laquelle le suivi prend en compte de nombreux paramètres : tout d'abord la compréhension de la maladie et des traitements par le patient, mais aussi la surveillance d'effets indésirables potentiellement graves, la prise en charge des symptômes, un accompagnement psycho-social...

Dans ce contexte, le pharmacien hospitalier ainsi que le pharmacien d'officine ont tout à fait leur place. En effet depuis quelques années, l'éducation thérapeutique (ETP) commence à s'ancrer dans ces milieux. Le pharmacien peut ainsi se former en ETP pour acquérir les compétences relationnelles, pédagogiques et méthodologiques nécessaires à sa bonne exécution pour accompagner au mieux le patient. Selon l'OMS, l'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique.

Lors de ces entretiens, le pharmacien peut sensibiliser sur les points importants et aider le patient à acquérir certaines compétences importantes dans le cadre de la SEP comme les techniques d'auto-injections, les modalités de prises par voie orale pour diminuer les effets indésirables, la surveillance et reconnaissance des signes liés à

une poussée inflammatoire (troubles visuels, moteurs, fatigue...), la surveillance de l'évolution des symptômes...

De plus des échanges avec les différents professionnels de santé spécialisés dans la prise en charge de cette maladie et les réseaux de prise en charge relais hôpital-ville s'avèrent intéressant pour que le pharmacien puisse pleinement jouer son rôle dans l'accompagnement du patient et participer à l'amélioration de sa prise en charge.

C'est dans ce cadre-là que mon second travail s'oriente à travers des entretiens pharmaceutiques pour mieux appréhender le besoin des patients en termes d'information et améliorer l'adhésion à sa prise en charge thérapeutique.

# ANNEXES

## L'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale)

Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. *Neurology* 1983; **33**: 1444-1452


Score	Critères
0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minimal d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minimal 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 minimale de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2 ; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minimale, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).



7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10	Décès lié à la SEP.

Résumé des principales caractéristiques de l' OCREVUS® (64)

DCI	Ocrélizumab OCREVUS® 300mg
<b>Forme pharmaceutique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Solution à diluer pour perfusion intraveineuse</li> <li>- Solution limpide à légèrement opalescente, incolore à marron pâle</li> <li>- La stabilité chimique et physique de la solution diluée est de 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C puis de 8 heures à température ambiante.</li> </ul>
<b>Composition qualitative et quantitative</b>	<p>Chaque flacon contient 300 mg d'Ocrélizumab dans 10 ml à une concentration de 30 mg/ml. La concentration finale du produit après dilution est d'environ 1,2 mg/ml</p> <p>Excipients :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Acétate de sodium trihydraté</li> <li>- Acide acétique glacial</li> <li>- Tréhalose dihydraté Polysorbate 20</li> <li>- Eau pour préparations injectables</li> </ul>
<b>Indications thérapeutiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie</li> <li>- Traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau du handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire</li> </ul>
<b>Posologie</b>	<p><u>Prémédication pour les réactions associées à la perfusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Avant chaque perfusion d'Ocrevus afin de réduire la fréquence et la sévérité des RAP (réaction associée à la perfusion) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 100 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse (ou un équivalent) environ 30 minutes avant chaque perfusion d'Ocrevus</li> <li>▪ antihistaminique environ 30 à 60 minutes avant chaque perfusion d'Ocrevus</li> <li>▪ prémédication par un antipyrétique (par exemple paracétamol) peut également être envisagée environ 30 à 60 minutes avant chaque perfusion d'Ocrevus</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Perfusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dose initiale <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 600 mg administré en deux perfusions intraveineuses séparées</li> <li>▪ une première perfusion de 300 mg, suivie 2 semaines plus tard d'une seconde perfusion de 300 mg</li> </ul> </li> <li>- Doses suivantes <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ perfusion intraveineuse unique de 600 mg tous les 6 mois</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La première des doses suivantes de 600 mg doit être administrée 6 mois après la première perfusion de la dose initiale</li> </ul> <p>Si les patients n'ont pas présenté de RAP grave lors d'une précédente perfusion d'Ocrevus, une perfusion plus rapide (2 heures) peut être réalisée pour les doses suivantes.</p> <p>Un intervalle minimal de 5 mois doit être maintenu entre chaque dose d'Ocrevus.</p>
<p><b>Ajustements de la perfusion en cas de RAP (réaction associée à la perfusion)</b></p>	<p><u>RAP engageant le pronostic vital</u></p> <p>En cas de signes d'une RAP engageant le pronostic vital ou d'une RAP invalidante au cours d'une perfusion, telle qu'une réaction d'hypersensibilité aiguë ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë, la perfusion doit être immédiatement arrêtée et le patient doit recevoir un traitement approprié. Ocrevus doit être définitivement arrêté chez ces patients.</p> <p><u>RAP sévères</u></p> <p>Si un patient présente une RAP sévère (telle que dyspnée) ou un ensemble de symptômes comprenant bouffées vasomotrices, fièvre et douleur pharyngée, la perfusion doit être immédiatement interrompue et le patient doit recevoir un traitement symptomatique. La perfusion ne sera reprise qu'après la résolution de tous les symptômes. La vitesse de perfusion initiale à la reprise du traitement doit être réduite de moitié par rapport à la vitesse de perfusion au moment de l'apparition de la réaction. Aucun ajustement de la perfusion n'est nécessaire pour les perfusions suivantes sauf si le patient présente une RAP.</p> <p><u>RAP légères à modérées</u></p> <p>Si un patient présente une RAP légère à modérée (par exemple céphalées), la vitesse de perfusion doit être réduite de moitié par rapport à la vitesse de perfusion lors de l'apparition de l'événement. Cette vitesse de perfusion réduite doit être maintenue pendant au moins 30 minutes. Si elle est tolérée, la vitesse de perfusion peut alors être augmentée conformément à la vitesse de perfusion initiale du patient. Aucun ajustement de la perfusion n'est nécessaire pour les perfusions suivantes sauf si le patient présente une RAP.</p> <p> La dose totale n'est pas modifiée, aucune réduction de dose d'Ocrevus n'est recommandée.</p>
<p><b>Doses retardées ou oubliées</b></p>	<p>Si une perfusion d'Ocrevus est oubliée, elle doit être administrée dès que possible ; ne pas attendre la dose planifiée suivante. L'intervalle de traitement de 6 mois (avec un minimum de 5 mois) doit être maintenu entre les doses d'Ocrevus</p>
<p><b>Populations particulières</b></p>	<p><u>Adultes de plus de 55 ans et sujets âgés</u></p> <p>Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients de plus de 55 ans.</p> <p><u>Insuffisance rénale</u></p>

	<p>La sécurité et l'efficacité d'Ocrevus n'ont pas été formellement étudiées chez les patients présentant une insuffisance rénale. Des patients présentant une insuffisance rénale légère ont été inclus dans les études cliniques. Il n'y a pas d'expérience chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et sévère. Ocrevus est un anticorps monoclonal qui est éliminé par catabolisme (c'est-à-dire par dégradation en peptides et en acides aminés) ; une modification de la dose ne devrait donc pas être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.</p> <p><u>Insuffisance hépatique</u> La sécurité et l'efficacité d'Ocrevus n'ont pas été formellement étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Des patients présentant une insuffisance hépatique légère ont été inclus dans les études cliniques. Il n'y a pas d'expérience chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère. Ocrevus est un anticorps monoclonal qui est éliminé par catabolisme (plutôt que par métabolisme hépatique) ; une modification de la dose ne devrait donc pas être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique.</p> <p><u>Population pédiatrique</u> La sécurité et l'efficacité d'Ocrevus chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.</p>
<b>Mode d'administration</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Après dilution, Ocrevus est administré par perfusion intraveineuse réservée à ce seul produit. Les perfusions d'Ocrevus ne doivent pas être administrées en injection rapide ou en bolus.</li> <li>- Les solutions d'Ocrevus pour perfusion intraveineuse sont préparées par dilution du médicament dans une poche de perfusion contenant du chlorure de sodium à 0,9 %, jusqu'à une concentration finale d'environ 1,2 mg/ml</li> <li>- Les patients doivent être surveillés pendant la perfusion et pendant au moins 1 heure après la fin de la perfusion (cf tableau 4)</li> </ul>
<b>Effets indésirables</b>	Cf tableau 5
<b>Contre-indication</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients</li> <li>- Infection active en cours</li> <li>- Patients présentant un déficit immunitaire sévère</li> <li>- Affections malignes évolutives connues</li> </ul>
<b>Surdosage</b>	<p>Dans les études cliniques, l'expérience d'administration de doses supérieures à la dose intraveineuse approuvée d'Ocrevus est limitée. La dose la plus forte étudiée à ce jour chez des patients atteints de SEP est de 2000 mg, administrée en 2 perfusions intraveineuses de 1000 mg séparées de 2 semaines (étude de recherche de dose de phase II dans la SEP-RR). Les effets indésirables médicamenteux ont été concordants avec le profil de sécurité d'emploi d'Ocrevus dans les études cliniques pivots.</p> <p>➔ pas d'antidote spécifique en cas de surdosage</p>

	<p>→ interrompre immédiatement la perfusion et placer le patient en observation pour les RAP</p>
<b>Propriété pharmacologique</b>	
<b>Pharmacodynamique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Mécanisme d'action</u> (cf. début partie a )</li> <li>- <u>Effets pharmacodynamiques</u> :</li> <li>→ déplétion rapide en lymphocytes B CD19+ dans le sang dans les 14 jours suivant le traitement</li> <li>→ Cette déplétion s'est maintenue pendant toute la période du traitement.</li> <li>→ Pour la numération des lymphocytes B, le CD19 est utilisé car la présence d'Ocrevus interfère avec la reconnaissance du CD20 lors du test.</li> </ul>
<b>Pharmacocinétique</b>	<p>Selon le modèle bicompartimental avec une clairance temps-dépendante et des paramètres PK caractéristiques d'un anticorps monoclonal IgG1.</p> <p><u>Absorption</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ocrevus est administré en perfusion intraveineuse.</li> <li>- Aucune étude n'a été conduite avec d'autres voies d'administration.</li> </ul> <p><u>Distribution</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Volume de distribution central = 2,78 L.</li> <li>- Volume périphérique = 2,68 L</li> <li>- Clairance entre compartiments = 0,294 L/jour</li> </ul> <p><u>Biotransformation</u> :</p> <p>→ Le métabolisme d'Ocrevus n'a pas été étudié directement car les anticorps sont principalement éliminés par catabolisme (c'est-à-dire dégradation en peptides et en acides aminés).</p> <p><u>Élimination : (estimations)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Clairance constante = 0,17 L/jour</li> <li>- Clairance temps-dépendante initiale = 0,0489 L/jour</li> <li>- Demi-vie = 33 semaines</li> <li>- Demi-vie d'élimination terminale = 26 jours.</li> </ul> <p>Concernant les populations particulière : personnes âgées, pédiatriques, insuffisants rénaux et hépatiques, aucune étude dédiée à la pharmacocinétique (PK) d'Ocrélizumab chez ces populations.</p>
<b>Modalités de délivrance</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Liste I</li> <li>- Médicament soumis à prescription hospitalière</li> <li>- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement</li> <li>- Prescription réservée aux spécialistes en neurologie</li> <li>- Prescription réservée aux services de neurologie</li> <li>- Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS</li> </ul>

## **BIBLIOGRAPHIE :**

1. Lubetzki C. Physiopathologie de la sclérose en plaques : actualités. Bull Académie Natl Médecine. mars 2022;S0001407922001017.
2. Sclérose en plaques (SEP) · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/sclerose-en-plaques-sep/>
3. Bernard-Valnet R, Brassat D. Mécanismes d'actions des biothérapies dans la SEP. :5.
4. Sclérose en plaques [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 17 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxieme-cycle/sclerose-plaques>
5. Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/10/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf>
6. Hautecœur P. Chapitre 1 - Historique de la sclérose en plaques. :28.
7. Laaksonen M, Pastinen T, Sjöroos M, Kuokkanen S, Ruutiainen J, Sumelahti ML, et al. HLA class II associated risk and protection against multiple sclerosis—a Finnish family study. J Neuroimmunol. janv 2002;122(1-2):140-5.
8. Chapitre 2 - Épidémiologie, environnement et génétique dans la sclérose en plaques. :75.
9. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. Mult Scler Relat Disord. 1 mai 2017;14:35-45.
10. McLaughlin L, Clarke L, Khalilidehkordi E, Butzkueven H, Taylor B, Broadley SA. Vitamin D for the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis. J Neurol. déc 2018;265(12):2893-905.
11. Houen G, Trier NH, Frederiksen JL. Epstein-Barr Virus and Multiple Sclerosis. Front Immunol. 17 déc 2020;11:587078.
12. Giovannoni G, Hawkes CH, Lechner-Scott J, Levy M, Yeh EA, Gold J. Is EBV the cause of multiple sclerosis? Mult Scler Relat Disord. févr 2022;58:103636.
13. William H. Robinson<sup>1,2</sup>andLawrence Steinman<sup>3</sup>. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis [Internet]. [cité 8 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abm7930>
14. Arneth B. Multiple Sclerosis and Smoking. Am J Med. juill 2020;133(7):783-8.
15. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. The Lancet. avr 2018;391(10130):1622-36.
16. Frederiksen JL, Topsøe Mailand M. Vaccines and multiple sclerosis. Acta Neurol Scand. 2017;136(S201):49-51.
17. B.Nicol, D Laplaud, Liblau. Chapitre 5 : Sclérose en plaques, une maladie auto-immune. In: Sclérose en plaques, traité de neurologie.

18. Cours sclérose en plaques Dr Demaret [Internet]. [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: [https://zimbra.univ-lille.fr/service/home/~/?auth=co&loc=fr\\_FR&id=16175&part=2](https://zimbra.univ-lille.fr/service/home/~/?auth=co&loc=fr_FR&id=16175&part=2)
19. Salou M, Elong Ngono A, Garcia A, Michel L, Laplaud DA. Immunité adaptative et physiopathologie de la sclérose en plaques. *Rev Médecine Interne*. août 2013;34(8):479-86.
20. Reich et al. - 2018 - Multiple Sclerosis.pdf [Internet]. [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: <https://www-nejm-org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/pdf/10.1056/NEJMra1401483?articleTools=true>
21. Defer G, Debouverie M. La sclérose en plaques : historique, épidémiologie et pathogénie.
22. Michieletto M. Chapitre 5 - Immunologie de la sclérose en plaques. :48.
23. Sclérose en Plaques (SEP) : causes, symptômes, traitements, recherches [Internet]. [cité 17 mai 2022]. Disponible sur: [https://institutducerveau-icm.org/fr/sclerose-en-plaques/?utm\\_campaign=sep&utm\\_source=grants&reserved\\_code\\_media=22SPG10&gclid=CjwKCAjwj42UBhAAEiwACIhADpnS9WVcm9ZHXMOLjZ1nM4Mx7aHTdv2A9aHknjSzlONmvM--05DfWBoCIU4QAvD\\_BwE](https://institutducerveau-icm.org/fr/sclerose-en-plaques/?utm_campaign=sep&utm_source=grants&reserved_code_media=22SPG10&gclid=CjwKCAjwj42UBhAAEiwACIhADpnS9WVcm9ZHXMOLjZ1nM4Mx7aHTdv2A9aHknjSzlONmvM--05DfWBoCIU4QAvD_BwE)
24. [Sclérose en plaques] Vidéo : Poussées, pseudo poussées et symptômes. SP Canada. [Internet]. [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: <http://www.sclerose-en-plaques.apf.asso.fr/spip.php?article2015>
25. Kwiatkowski A. Actualisation des aspects cliniques et des critères diagnostiques de la sclérose en plaques. *Prat Neurol - FMC*. avr 2019;10(2):118-25.
26. Ouallet JC, Brochet B. Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. *EMC - Neurol*. 1 oct 2004;1(4):415-57.
27. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med*. 11 janv 2018;378(2):169-80.
28. Tomassini V, Sinclair A, Sawlani V, Overell J, Pearson OR, Hall J, et al. Diagnosis and management of multiple sclerosis: MRI in clinical practice. *J Neurol*. 1 oct 2020;267(10):2917-25.
29. Sclérose en plaques [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 23 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxieme-cycle/sclerose-plaques>
30. TRAITEMENT DES SYMPTÔMES | Neuro SEP – Rhône Alpes [Internet]. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.rhone-alpes-sep.org/les-traitements/le-traitement-des-symptomes/>
31. Recommandations Sclérose en plaques [Internet]. VIDAL. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/sclerose-en-plaques-2712.html>
32. Magy L. Traitements de fond de la sclérose en plaques. État des lieux et perspectives. *Bull Académie Natl Médecine*. juin 2022;206(6):741-51.
33. Résumé des Caractéristiques du Produit : COPAXONE 40 mg/ml [Internet]. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0386055.htm>

34. TECFIDERA 120 mg gél gastrorésis sur VIDAL : Formes et présentations, Composition, Indications, Posologie et mode [Internet]. VIDAL. [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/tecfidera-120-mg-gel-gastroresis-139404.html>
35. AUBAGIO 14 mg cp pellic VIDAL [Internet]. VIDAL. [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/aubagio-14-mg-cp-pellic-133438.html>
36. THERIAQUE : MONOGRAPHIE FINGOLIMOD BGA 0,5MG GELULE [Internet]. [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.theriaque.org/apps/recherche/rch\\_simple.php#](https://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php#)
37. GILENYA 0,25 mg gél vidal [Internet]. VIDAL. [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gilenya-0-25-mg-gel-197464.html>
38. MITOXANTRONE ACCORD 2 mg/ml sol diluer p perf VIDAL [Internet]. VIDAL. [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/mitoxantrone-accord-2-mg-ml-sol-diluer-p-perf-162010.html>
39. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient With Progressive Multiple Sclerosis Treated With Ocrelizumab Monotherapy | Infectious Diseases | JAMA Neurology | JAMA Network [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://jamanetwork-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/journals/jamaneurology/fullarticle/2777642>
40. TYSABRI 150 mg sol inj en seringue préremplie VIDAL [Internet]. VIDAL. [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/tysabri-150-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-224436.html>
41. MAVENCLAD 10 mg cp sur VIDAL [Internet]. VIDAL. [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/mavenclad-10-mg-cp-183881.html>
42. zalc bernard, Aigrot MS, Martin E, Grenningloh R, Stankoff B, Lubetzki C, et al. L'inhibition de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) favorise la réparation de la myéline dans deux modèles différents de démyélinisation. *Rev Neurol (Paris)*. sept 2020;176:S77-8.
43. ETUDE : Masitinib oral dans les formes progressives de SEP - Fondation Sclérose en plaques [Internet]. [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.arsep.org/fr/actualites/etude:\\_masitinib\\_oral\\_dans\\_les\\_formes\\_progressives\\_de\\_sep.html](https://www.arsep.org/fr/actualites/etude:_masitinib_oral_dans_les_formes_progressives_de_sep.html)
44. Service d'immunologie de la faculté de pharmacie de Lille. Acthera. [https://acthera.univ-lille.fr/co/module\\_Acthera.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/module_Acthera.html).
45. Marc Piechaczyk. Vaccine-like effects of antiviral monoclonal antibodies: A novel therapeutic perspective? [Internet]. [cité 12 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Mecanismes-antiviraux-impliquant-les-fonctions-effectrices-des-IgG-Apres-opsonisation\\_fig1\\_237016334/download](https://www.researchgate.net/figure/Mecanismes-antiviraux-impliquant-les-fonctions-effectrices-des-IgG-Apres-opsonisation_fig1_237016334/download)
46. Hauser SL, Arnold DL, Fox RJ, Sarkar N, Smith CH. B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2008;13.
47. Kamburova EG, Koenen HJPM, Borgman KJE, ten Berge IJ, Joosten I, Hilbrands LB. A Single Dose of Rituximab Does Not Deplete B Cells in Secondary Lymphoid Organs but Alters Phenotype and Function. *Am J Transplant*. 2013;13(6):1503-11.



48. Martin M del P, Cravens PD, Winger R, Kieseier BC, Cepok S, Eagar TN, et al. Depletion of B Lymphocytes From Cerebral Perivascular Spaces by Rituximab. *Arch Neurol.* 1 août 2009;66(8):1016-20.
49. Duddy M, Niino M, Adatia F, Hebert S, Freedman M, Atkins H, et al. Distinct Effector Cytokine Profiles of Memory and Naive Human B Cell Subsets and Implication in Multiple Sclerosis. *J Immunol.* 15 mai 2007;178(10):6092-9.
50. Vallerskog T, Gunnarsson I, Widhe M, Risselada A, Klareskog L, van Vollenhoven R, et al. Treatment with rituximab affects both the cellular and the humoral arm of the immune system in patients with SLE. *Clin Immunol.* janv 2007;122(1):62-74.
51. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: Results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol.* 2009;66(4):460-71.
52. Résumé des caractéristiques du produit : MABTHERA® [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://rtu-rituximab-pti.com/Documents/RCP%20MABTHERA.pdf>
53. Bigaut K, Collongues N. Intérêt du rituximab dans les SEP progressives. *Prat Neurol - FMC.* févr 2020;11(1):1-9.
54. Protocole d'induction de tolérance intraveineuse : rituximab (Rixathon® ou Mabthera®) HUG [Internet]. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: [https://pharmacie.hug.ch/sites/pharmacie/files/infomedic/utilismedic/induc\\_tolerance\\_rituximab\\_IV.pdf](https://pharmacie.hug.ch/sites/pharmacie/files/infomedic/utilismedic/induc_tolerance_rituximab_IV.pdf)
55. Civas S. GUIDE D'ADMINISTRATION DES MÉDICAMENTS INJECTABLES CHEZ L'ADULTE. :65.
56. Graves J, Vinayagasundaram U, Mowry EM, Matthews IR, Marino JA, Cheng J, et al. Effects of rituximab on lymphocytes in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Mult Scler Relat Disord.* mars 2014;3(2):244-52.
57. Ng CM, Bruno R, Combs D, Davies B. Population Pharmacokinetics of Rituximab (Anti-CD20 Monoclonal Antibody) in Rheumatoid Arthritis Patients During a Phase II Clinical Trial. *J Clin Pharmacol.* 2005;45(7):792-801.
58. Chisari CG, Sgarlata E, Arena S, Toscano S, Luca M, Patti F. Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review. *J Neurol.* janv 2022;269(1):159-83.
59. Cross AH, Stark JL, Lauber J, Ramsbottom MJ, Lyons JA. Rituximab reduces B cells and T cells in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol.* nov 2006;180(1-2):63-70.
60. D'Amico E, Zanghì A, Chisari CG, Fermo SL, Toscano S, Arena S, et al. Effectiveness and safety of Rituximab in demyelinating diseases spectrum: An Italian experience. *Mult Scler Relat Disord.* janv 2019;27:324-6.
61. Gelfand JM, Cree BAC, Hauser SL. Ocrelizumab and Other CD20+ B-Cell-Depleting Therapies in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics.* oct 2017;14(4):835-41.
62. Seyed Ahadi M, Sahraian MA, Shaygannejad V, Anjidani N, Mohammadiani Nejad SE, Beladi Moghadam N, et al. Pregnancy outcome in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder treated with rituximab: A case-series study. *Casp J Intern Med.* 2021;12(Suppl 2):S491-4.

63. Krysko K, LaHue S, Anderson A, Rutatangwa A, Rowles W, Schubert R, et al. Minimal breast milk transfer of rituximab, a monoclonal antibody used in neurological conditions. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation*. 1 janv 2020;7:e637.
64. Résumé des caractéristiques du produit : OCREVUS® [Internet]. [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_fr.pdf)
65. Mancinelli CR, Rossi ND, Capra R. Ocrelizumab for the Treatment of Multiple Sclerosis: Safety, Efficacy, and Pharmacology. *Ther Clin Risk Manag*. 30 juill 2021;17:765-76.
66. Marcoz N, Challet C. PROTOCOLE DE PERFUSION D'OCREVUS®. :5.
67. Civas S. Guide d'administration des médicaments injectables chez l'adulte HUG. :65.
68. Ocrelizumab: A New B-cell Therapy for Relapsing Remitting and Primary Progressive Multiple Sclerosis [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <https://journals-sagepub-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/epub/10.1177/1060028017747635>
69. Gibiansky E, Petry C, Mercier F, Günther A, Herman A, Kappos L, et al. Ocrelizumab in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: Pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses of OPERA I, OPERA II and ORATORIO. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(6):2511-20.
70. Alroughani R, Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Craveiro L, Hughes R, et al. Safety of Ocrelizumab in Multiple Sclerosis: Updated Analysis in Patients with Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 1 janv 2020;37:101589.
71. The Lancet Rheumatology | Journal | ScienceDirect.com by Elsevier [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/journal/the-lancet-rheumatology>
72. Asha MZI, Al-Asaad Y, Khalil SFH. The comparative efficacy and safety of anti-CD20 monoclonal antibodies for relapsing-relmitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *IBRO Neurosci Rep*. déc 2021;11:103-11.
73. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 19 janv 2017;376(3):221-34.
74. Varytė G, Arlauskienė A, Ramašauskaitė D. Pregnancy and multiple sclerosis: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1 oct 2021;33(5):378-83.
75. U.S. FDA Registration. 2019. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/761053lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761053lbl.pdf). :18.
76. Résumé des caractéristiques du produit : KESIMPTA® [Internet]. [cité 24 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information_fr.pdf)
77. Comparison of ofatumumab and other disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: a network meta-analysis [Internet]. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.futuremedicine.com/doi/epub/10.2217/cer-2020-0122>

78. Paci A, Desnoyer A, Delahousse J, Blondel L, Maritaz C, Chaput N, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of therapeutic monoclonal antibodies used in oncology: Part 1, monoclonal antibodies, antibody-drug conjugates and bispecific T-cell engagers. *Eur J Cancer*. mars 2020;128:107-18.
79. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 6 août 2020;383(6):546-57.
80. Quattrocchi E, Østergaard M, Taylor PC, van Vollenhoven RF, Chu M, Mallett S, et al. Safety of Repeated Open-Label Treatment Courses of Intravenous Ofatumumab, a Human Anti-CD20 Monoclonal Antibody, in Rheumatoid Arthritis: Results from Three Clinical Trials. *Chopra A, éditeur. PLOS ONE*. 23 juin 2016;11(6):e0157961.
81. Kähäri L, Fair-Mäkelä R, Auvinen K, Rantakari P, Jalkanen S, Ivaska J, et al. Transcytosis route mediates rapid delivery of intact antibodies to draining lymph nodes [Internet]. American Society for Clinical Investigation; 2019 [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: <https://www-jci-org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/articles/view/125740/pdf>
82. Bar-Or A, Grove RA, Austin DJ, Tolson JM, VanMeter SA, Lewis EW, et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The MIRROR study. *Neurology*. 15 mai 2018;90(20):e1805-14.
83. Struemper H, Sale M, Patel BR, Østergaard M, Österborg A, Wierda WG, et al. Population pharmacokinetics of ofatumumab in patients with chronic lymphocytic leukemia, follicular lymphoma, and rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(7):818-27.
84. KESIMPTA 20 mg sol inj en stylo préremplin vidal [Internet]. VIDAL. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/kesimpta-20-mg-sol-inj-en-stylo-prerempli-224456.html>
85. Buxeraud J, Faure S. L'ofatumumab (Kesimpta®), un anticorps monoclonal immunosuppresseur sélectif. *Actual Pharm*. sept 2022;61(618):9-10.
86. Efficacy and safety of ofatumumab in recently diagnosed, treatment-naïve patients with multiple sclerosis: Results from ASCLEPIOS I and II [Internet]. [cité 24 sept 2022]. Disponible sur: <http://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/13524585221078825>
87. Steinman L, Fox E, Hartung HP, Alvarez E, Qian P, Wray S, et al. Ublituximab versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 25 août 2022;387(8):704-14.
88. Ublituximab — Société canadienne de la SP [Internet]. [cité 24 sept 2022]. Disponible sur: <https://scleroseenplaques.ca/nouvelles-sur-la-recherche/traitements-a-letude/ublituximab>
89. Alvarez E, Steinman L, Fox EJ, Hartung HP, Qian P, Wray S, et al. Reduced Disease Progression With Ublituximab vs Teriflunomide in the Phase 3 ULTIMATE I and II Studies in Relapsing Multiple Sclerosis. :15.
90. A phase 2 multicenter study of ublituximab, a novel glycoengineered anti-CD20 monoclonal antibody, in patients with relapsing forms of multiple sclerosis [Internet]. [cité 24 sept 2022]. Disponible sur: <https://journals-sagepub-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/epub/10.1177/1352458520918375>

**Nom :** CHEBREK  
**Prénom :** Lydia

**Titre de la thèse :** Contribution du pharmacien hospitalier au bon usage des anticorps anti CD20 dans le traitement de la Sclérose en Plaques

**Mots-clés :** sclérose en plaques, Ocrélizumab, Ofatumumab, anticorps antiCD20 ; entretiens pharmaceutiques

**Résumé :**

Les anticorps « anti-CD20 » sont une classe thérapeutique apparue récemment dans la sclérose en plaques (SEP). Ils ciblent les lymphocytes B et constituent une famille majeure de traitements immunosuppresseurs très prescrite en 2022. Ils font partie des traitements qui permettent réellement de parler de rémission durable ou NEDA dans la SEP récurrente-rémittente.

Notre travail a pour but d'étudier ces traitements antiCD20 pour mieux comprendre leur place dans la stratégie actuelle. Ils offrent une réelle alternative aux autres médicaments avec une efficacité et une tolérance très intéressante. Ocrelizumab est le chef de file de cette famille dans la SEP et son utilisation s'est largement développée depuis 2019. Actuellement, dans notre hôpital, 67 patients sont traités avec succès par cette molécule qui présente l'avantage de ne nécessiter qu'une perfusion en hospitalisation de jour tous les 6 mois. La commercialisation fin 2021 d'Ofatumumab, 1<sup>er</sup> antiCD20 par voie sous cutanée offre de nouvelles perspectives avec une auto-injection possible au domicile. D'autres molécules de cette classe sont en développement et devrait prochainement venir enrichir l'arsenal thérapeutique.

Au Centre Hospitalier de LENS, les pharmaciens sont impliqués dans la démarche éducative des patients atteints de SEP et réalisent des entretiens pharmaceutiques pour tous les patients « Ocrélizumab ». Supportés par des outils pédagogiques adaptés, ces séances sont un réel atout pour les patients dans leur acquisition de compétences et donc d'autonomie par rapport à la maladie et sa prise en soins globale. En tant qu'interne, nous avons pu participer à l'animation de ces entretiens et ainsi contribuer à la promotion du bon usage d'Ocrélizumab et des antiCD20.

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Dine, Professeur de Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lille, Praticien Hospitalier, CH de Loos-Haubourdin

**Conseiller de thèse :** Monsieur le Docteur Frimat, Maître de Conférences Associé, Faculté de Pharmacie, Université de Lille, Praticien Hospitalier CH de Lens

**Assesseurs :**

- Madame le Docteur Demaret, Maître de Conférences des Universités en Immunologie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille, Praticien Hospitalier au Centre de Biologie et Pathologie de Lille
- Monsieur le Docteur Gbofu, Praticien Attaché, CH