

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenu publiquement le 26/11/25

Par M LOEUILLET WILLIAM

La place de l'Ocrelizumab dans le traitement de la sclérose en plaques

Membres du jury :

Président : Monsieur le Pr. C. Carnoy (Immunologie - Département de Pharmacie - UFR3S - Université de Lille)

Directeur, conseiller de thèse : Dr. Emmanuel Hermann - Maître de Conférences (Lecturer) - Responsable DEUST Santé & Environnement

Examineur : Monsieur le Docteur Bruno Frimat (Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique - Département de pharmacie - UFR3S - Université de Lille)

Assesseur(s) : Monsieur Gadhimi Sassan

Département Pharmacie

Enseignants et Enseignants-chercheurs
2024-2025

Version 2.3

Applicable au
02/12/2024

Document transversal

Page 1/12

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

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

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

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	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87

Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
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	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	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
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86

M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
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	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
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
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
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	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	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
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
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BALLY	Christian	ICPAL	86
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
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	

M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignants contractuels

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	<u>ZANETTI</u>	Sébastien	<u>Biomathématiques</u>

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour
2.3		15/11/2024	Mise à jour
2.4		18/02/2025	Mise à jour



UFR3S-Pharmacie

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



Liste des abréviations	16
LA PLACE DE L'OCRELIZUMAB DANS LE TRAITEMENT DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES	18
Introduction.....	20
Partie 1 : la sclérose en plaques	21
1. Définition de la maladie	21
2. Epidémiologie	21
3. Etiologie	25
FACTEURS GÉNÉTIQUES	25
FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX.....	27
A. Taux de vitamine D	27
B. Facteur infectieux	29
C. Vaccination	29
D. Hygiène.....	30
E. Tabac.....	30
F. Alimentation	30
FORMES ÉVOLUTIVES HABITUELLES	31
LA POUSSÉE	32
LA PROGRESSION	33
SYNDROME CLINIQUE ISOLÉ	33
FACTEURS PRONOSTIQUES.....	33
NOUVELLE CLASSIFICATION	35
Partie 2 : Mécanismes physiopathologiques et traitements ..	39
1. Physiopathologie	39
LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL.....	39
LA BARRIÈRE HÉMATO ENCÉPHALIQUE	40
2. Immunologie	40
SITES IMMUNS-PRIVILÉGIÉS	41
TOLÉRANCE IMMUNITAIRE	41
INFILTRATION DANS LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL	42
LES MACROPHAGES	44
NATURAL KILLER CELLS	45
LYMPHOCYTES T CD4+.....	45
ENCÉPHALOMYÉLITE AUTO-IMMUNE EXPÉRIMENTALE.....	49
LES LYMPHOCYTES T CD8+	49
LES LYMPHOCYTES B	50
ÉVÉNEMENTS INTRINSÈQUES AU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL	51
LES PLAQUES DE DÉMYÉLINISATION	53
LA REMYÉLINISATION	54
3. Thérapeutique actuelle de la sclérose en plaques.....	56
TRAITEMENT DE LA POUSSÉE	56

A. Les corticoïdes.....	56
B. La plasmaphérese.....	57
4. Traitements de Fond.....	58
LES TRAITEMENTS IMMUNOMODULATEURS.....	58
A. Interférons bêta (Betaferon®, Avonex®, Rebif®, Plegridy®).....	58
B. Acétate de glatiramère (Copaxone ®).....	60
C. Diméthylfumarate (Tecfidera®).....	60
LES TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS.....	62
A. Teriflunomide (Aubagio®).....	62
B. Natalizumab (Tysabri®).....	63
C. Fingolimod (Gilenya®).....	64
D. Cladribine (Mavenclad®).....	65
E. Mitoxantrone.....	66
F. Cyclophosphamide (Endoxan®).....	67
G. Methotrexate.....	67
LES TRAITEMENTS CIBLANT LES LYMPHOCYTES.....	67
A. Ocrelizumab (Ocrevus®).....	67
B. Ofatumumab (Kesimpta®).....	68
5. Stratégie thérapeutique.....	69
STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DANS LA SEP-R.....	69
STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DANS LA SEP-PP.....	71
STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DANS LA SEP-SP :.....	71
6. Rôle du pharmacien dans la prise en charge de la sclérose en plaques	72
Partie 3 : L'ocrelizumab dans le traitement de la SEP.....	75
1. Structure et mécanisme d'action.....	75
LES IMMUNOGLOBULINES.....	75
LE CD20.....	76
MÉCANISME d'ACTION.....	77
INDICATION ET PRESCRIPTION.....	77
PHARMACOCINÉTIQUE.....	78
2. Etudes cliniques et efficacité de l'ocrelizumab.....	80
FORME RÉCURRENTE-RÉMITTENTE.....	80
FORME ACTIVE DE SCLÉROSE EN PLAQUES.....	93
FORME PROGRESSIVE d'EMBLÉE DE SCLÉROSE EN PLAQUES.....	94
PATIENTS AYANT ESSAYÉ d'AUTRES TMM.....	96
ÉTUDES DU MONDE RÉEL.....	97
3. Profil de sécurité de l'ocrelizumab.....	97
EFFETS SECONDAIRES.....	98
DONNÉES HÉMATOLOGIQUES.....	102
CONCLUSION.....	105
Conclusion.....	107
Bibliographie.....	108

Liste des abréviations

SEP = sclérose en plaques

SNDS = système national de santé

ALD = affections longues durées

CMH = complexe majeur d'histocompatibilité

HLA = human leucocyte antigen

EBV = virus Epstein-Barr

MNI = mononucléose infectieuse IgG = immunoglobuline G

BHE = barrière hémato encéphalique SEP-R = forme rémittente

SEP-SP = forme progressive secondaire SEP-PP = forme progressive primaire SEP-

PR = forme progressive à rechutes IRM = imagerie par résonance magnétique EDSS

= expanded disability status scale SCI = syndrome cliniquement isolé

SRI = syndrome radiologiquement isolé

SNC = système nerveux central

BHE = barrière hémato encéphalique PCA = cellule présentatrice d'antigène MMP =

métalloprotéinases matricielles LT = lymphocyte T

NK = cellules tueuses naturelles

MBP = protéine basique de la myéline MOG = oligodendrocyte de la myéline LB =

lymphocytes B

EAE = encéphalomyélite auto-immune expérimentale MP = méthylprednisolone

IV = intra-veineuse IM = intra-musculaire

AMM = autorisation de mise sur le marché

AC = anticorps

TMM = traitement modificateur de la maladie INF = interféron bêta-1a

OLE = Open Label Extension Study

LEMP = Leucoencéphalopathie multifocale progressive

La place de l'Ocrelizumab dans le traitement de la sclérose en plaques

Introduction

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire auto-immune chronique qui touche 2,9 millions de personnes dans le monde. Elle touche surtout les jeunes adultes et elle peut être à l'origine d'un handicap irréversible après plusieurs années d'évolution. L'apparition et le développement de la maladie dépendent de nombreux facteurs à la fois génétiques et environnementaux, et la physiopathologie n'est pas encore complètement élucidée à ce jour.

Cependant, les recherches permettent peu à peu de comprendre les mécanismes de développement de la maladie – notamment grâce à l'utilisation de l'Imagerie par Résonance Magnétique – et d'améliorer la prise en charge des patients.

En effet, l'utilisation de la méthylprednisolone et l'arrivée des premiers traitements de fond à la fin des années 1990 avec l'interféron bêta et l'acétate de glatiramère permettent de mieux traiter la maladie. La diversité des médicaments utilisés continue d'augmenter au fil des années, mais les progrès restent insuffisants : il y a peu de traitements disponibles pour certaines formes de sclérose en plaques, pour les poussées, et pour atténuer les symptômes de la maladie.

En première partie, cet écrit rassemble les généralités sur la sclérose en plaques, l'épidémiologie, l'étiologie, et les différentes formes que peut prendre la maladie. La deuxième partie détaille sa physiopathologie, le fonctionnement du système nerveux central, le rôle important du système immunitaire et montre une vue d'ensemble de l'arsenal thérapeutique disponible aujourd'hui. Enfin, la troisième partie décrit l'action du médicament le plus récent (2018), l'ocrelizumab, et analyse les différentes études cliniques qui ont permis d'évaluer son efficacité et la sécurité de son utilisation dans le traitement de la sclérose en plaques.

Partie 1 : la sclérose en plaques

1. Définition de la maladie

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire et auto-immune qui affecte le système nerveux central. Le système immunitaire a une double fonction de tolérance des cellules et molécules qui constituent l'organisme et permettent son bon fonctionnement (le soi), et de protection des agressions d'organismes extérieurs au soi, potentiellement dangereux, et des cellules malsaines internes (qui sont appelés le non- soi). (1)

Chez les patients atteints de sclérose en plaques, le système immunitaire s'attaque à une partie des cellules du soi du système nerveux, et engendre des lésions (les plaques) qui causent des troubles moteurs et sensitifs, pouvant – ou non – évoluer vers un handicap irréversible.

Les neurones sont constitués d'un corps cellulaire et de l'axone, un prolongement entouré d'une gaine de myéline. Celle-ci protège l'axone et accélère la transmission de l'information nerveuse dans le système nerveux. Dans la SEP, le système immunitaire se retourne contre les cellules constituant la gaine de myéline, et provoque une démyélinisation à l'origine de la neurodégénérescence.

2. Epidémiologie

Selon l'Inserm, la sclérose en plaques est la maladie démyélinisante la plus fréquente et la première cause de handicap sévère non-traumatique chez les jeunes adultes en France. Il est estimé que 2,9 millions de personnes en sont atteintes dans le monde, et si cette maladie touche des patients de tout âge, elle est présente plus fréquemment chez les jeunes adultes (dans 70 % des cas, les patients ont entre 20 et 40 ans). L'espérance de vie reste néanmoins très proche de la population normale : elle est réduite de 6 à 7 en moyenne. (1-2)

Une étude française récente, menée à partir des données du système national de santé (SNDS), montre que la prévalence de la SEP a augmenté de 30 % dans le

pays au cours des 10 dernières années, ce qui est cohérent avec les chiffres obtenus au niveau européen. (3)

Les chercheurs se sont appuyés sur un échantillon de 134 062 de patients atteints de SEP au 31 décembre 2021. Cela équivaut à une prévalence de 197,6 pour 100 000 habitants, soit une augmentation de 30 % par rapport aux chiffres de 2012. 494 de ces sujets étaient des cas pédiatriques. Cette augmentation de la prévalence en France peut être liée au vieillissement de la population, et peut aussi s'expliquer par une meilleure qualité de prise en charge et un diagnostic plus précoce. Des études d'incidence devront déterminer si le risque de SEP a évolué sur cette période.

Cette population était composée pour près des trois-quarts de femmes (71,8 %) (4) ; l'âge médian (hommes et femmes) était de 53 ans, avec un pic de prévalence entre 55 et 59 ans ; et l'âge médian de déclaration de la maladie de 40 ans, quel que soit le sexe. En 2021, la durée médiane de la maladie depuis le diagnostic était de 12 ans.

Globalement, un tiers des personnes vivant avec une SEP souffraient aussi d'autres affections longues durées (ALD). Un tiers avait également un trouble psychiatrique ou prenait des psychotropes et la moitié prenait un traitement modificateur de la SEP.

D'autres travaux, s'appuyant sur des comparaisons internationales, mettent en avant que le nombre de cas de SEP augmente quand on s'éloigne des régions équatoriales vers les pôles et est plus important dans les pays industrialisés, en particulier pour les populations nord-européennes et nord-américaines en comparaison aux populations en Asie de l'Est et en Afrique Sub-saharienne. (3-5) Cela démontre que la maladie n'est pas uniquement liée à des facteurs génétiques, mais aussi à des facteurs environnementaux¹.

¹ *infra* Etiologie, Facteurs environnementaux.

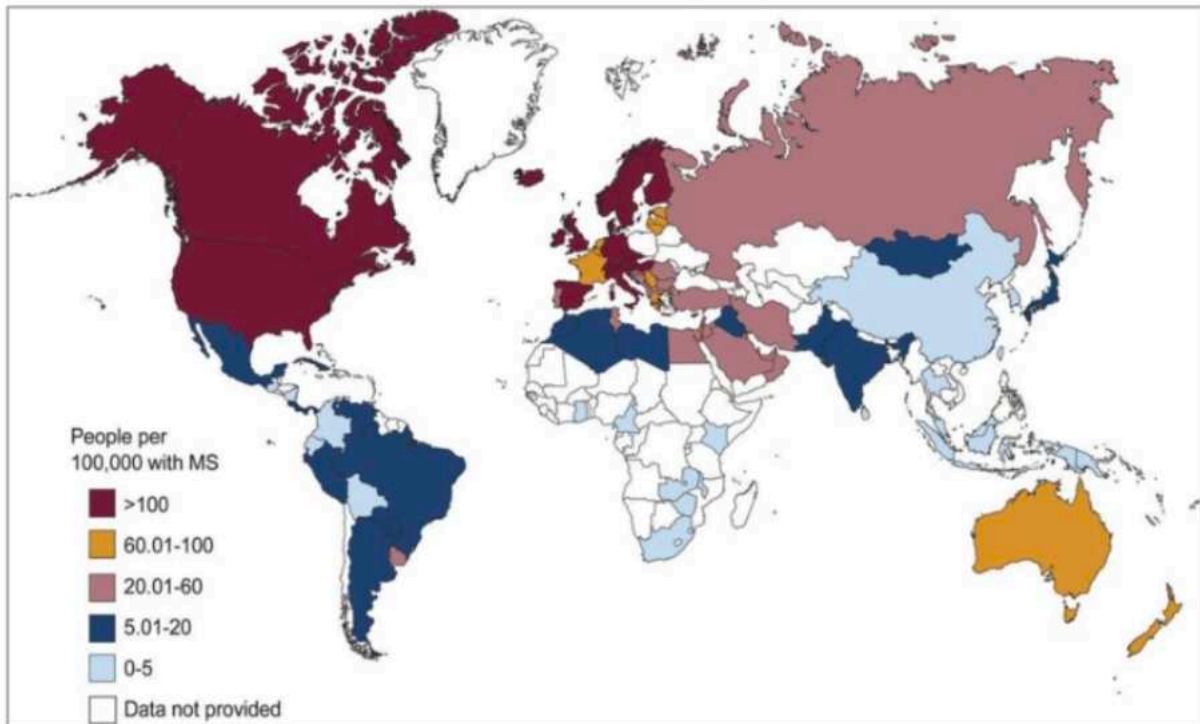


Figure 1 : Prévalence de la sclérose en plaques dans le monde en 2013 (3)

Les taux d'incidence en France montrent l'existence d'un gradient Nord Est – Sud Ouest avec une incidence de plus de 9,12 cas pour 100 000 habitants au Nord - Est et de moins de 6,39 cas pour 100 000 habitants au Sud – Ouest. (5)

En France, on diagnostique entre 4 000 et 6 000 nouveaux cas par an. (6)

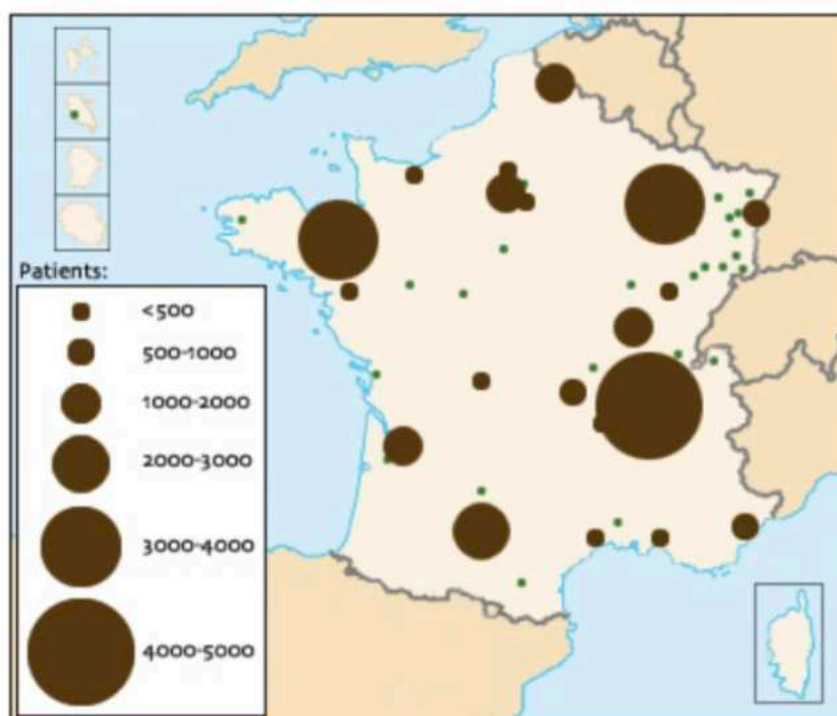


Figure 2 : Distribution géographique des principales cohortes de malades atteints de sclérose en plaques et enregistrés au format EDMUS en France en 2008. (7)

La maladie touche principalement les femmes : 3 femmes sont atteintes pour 1 homme en ce qui concerne la forme de SEP la plus répandue. (1-8) Pourtant, le pronostic semble souvent plus grave chez les hommes que chez les femmes. Avant la puberté, le sex-ratio de la maladie est à peu près égal entre les garçons et les filles, ce qui permet de faire l'hypothèse que les différences physiologiques, et notamment hormonales, jouent un rôle dans le développement de la maladie. En effet, des faibles taux d'œstrogènes semblent augmenter la sécrétion de cytokines Th1 pro-inflammatoires. En revanche, un taux plus important d'oestrogènes, pendant une grossesse par exemple, et les taux élevés de la testostérone chez l'homme favorisent la voie TH2 anti-inflammatoire (9-10).

Le cycle menstruel semble également avoir un impact sur l'évolution clinique de la maladie, avec une aggravation des symptômes juste avant ou pendant les règles, et les patientes qui ne rapportent aucune influence du cycle sont en majorité sous contraception orale.

L'étude rapporte aussi une aggravation de la symptomatologie après la ménopause, et une amélioration lors du traitement hormonal substitutif. L'œstrogène et la progestérone pourraient exercer un effet bénéfique dans la SEP en prévenant la démyélinisation et/ou en favorisant la remyélinisation après lésion. In-vitro, l'estradiol favorise la différenciation et la

survie des neurones en culture provenant de diverses régions cérébrales et les protège contre le stress oxydatif. (11)

Chez l'homme, la survenue de la maladie a tendance à être plus tardive que chez la femme : elle pourrait être en rapport avec une baisse débutante de la sécrétion d'androgènes.

3. Etiologie

FACTEURS GÉNÉTIQUES

Bien qu'elle ne soit pas une maladie héréditaire, il existe une prédisposition génétique, via l'association de plusieurs variants génétiques qui favorise l'apparition et l'évolution de la SEP, bien que ceux-ci, pris individuellement, ne représentent qu'une faible augmentation du risque de développer la SEP. (1)

La comparaison des taux de concordance entre les jumeaux homozygotes et les jumeaux hétérozygotes permet de souligner à la fois l'importance des facteurs génétiques dans l'apparition de la maladie et sa non-hérédité.

Les vrais jumeaux partagent en effet la totalité de leur génétique, la moitié chez les faux jumeaux. Sur 100 paires des premiers dont l'un a la SEP, l'autre l'a également dans 30 cas alors que la concordance n'est que de 4 % pour les deuxièmes, ce qui est un peu plus faible que le risque familial : le taux est proche des mesures prises dans les fratries et chez les enfants des patients atteints de SEP (5 %). Environ 10 à 15 % des patients ayant la SEP connaissent en effet un autre cas dans leur famille proche. (12-13)

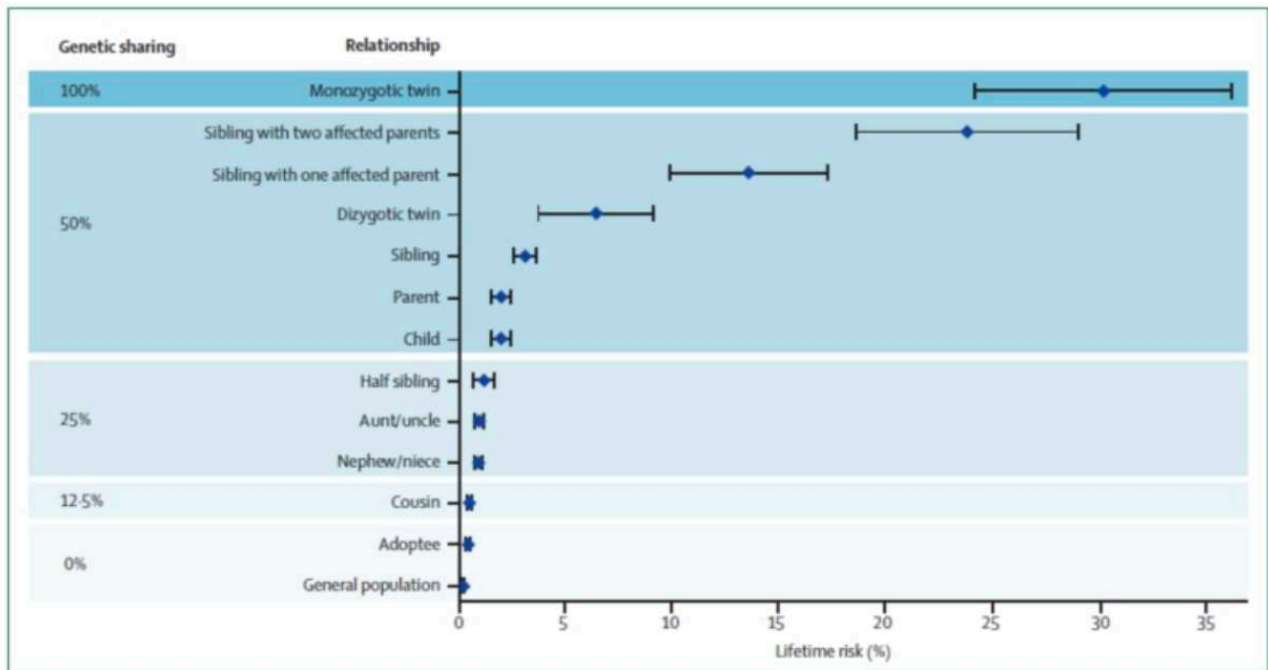


Figure 3 : Risque de développer la SEP en fonction du degré de parenté avec un individu atteint. (12)

La plupart des gènes impliqués jouent un rôle dans l'immunité, en particulier certaines variations génétiques particulières affectant un locus du système HLA. Les gènes codants pour ces protéines sont situés sur le bras court du chromosome 6. (14)

Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) est un ensemble de glycoprotéines qui permet au système immunitaire de différencier les antigènes du soi et du non-soi. Les antigènes doivent être rendus accessibles pour être reconnus par les lymphocytes T. Les molécules codées par les gènes HLA sont des glycoprotéines de surface cellulaire, et leur rôle principal dans la réponse immunitaire est de présenter de courts fragments de peptides antigéniques aux cellules T. Le CMH est divisé en 3 :

- Le CMH 1 comprend les HLA de classe 1 : HLA-A, HLA-B, et HLA-C
- Le CMH 2 comprend les HLA de classe 2 : HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR
- La troisième région intervient également dans le fonctionnement du système immunitaire, mais pas directement dans la présentation de l'antigène au lymphocyte.

Le système HLA (human leucocyte antigen) est essentiel pour la présentation des antigènes aux cellules immunitaires, en particulier aux lymphocytes T. La susceptibilité génétique à la SEP est fortement représentée par les variants HLA-DR et HLA-DQ, HLA-DRB1*15:01 étant le génotype le plus à risque. (15)

Chez les individus porteurs de l'allèle HLA-DRB1*15:01, cette présentation antigénique pourrait favoriser la reconnaissance de certaines protéines du système nerveux central (SNC)

comme du non-soi, déclenchant ainsi une réponse immunitaire inappropriée. Il a été démontré que les allèles de HLA-DRB1*15:01 augmentent le risque relatif de SEP de

2 à 4 fois. Le système HLA représente à lui seul 40 % de l'influence du patrimoine génétique de l'individu sur l'incidence de la maladie. (16)

Selon une étude de 2016, sur soixante patients (41 femmes et 19 hommes) sélectionnés de façon aléatoire, le gène HLA-DRB1*15:01 a été identifié chez 18 patients (30 %), en majorité pour le sexe féminin (66,66 %) et pour l'ensemble des formes de la maladie. (17)

En revanche, certains gènes du HLA semblent avoir un effet protecteur et diminuent les poussées comme ceux du groupe HLA de classe I tel que HLA-A*02 (18).

FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

A. Taux de vitamine D

Certains facteurs environnementaux influent également sur le développement de la SEP. Le niveau d'ensoleillement, qui joue un rôle sur les taux sériques de vitamine D, semble être le plus important. (1)

Les cellules dendritiques se lient à l'antigène dans le système périphérique et migrent dans les organes lymphoïdes secondaires. Elles présentent alors l'antigène aux lymphocytes T naïfs pour induire la réponse immunitaire. Leurs propriétés immunostimulatrices deviennent en même temps plus performantes grâce à la maturation cellulaire. (19)

Les cellules dendritiques comme les lymphocytes T et B expriment le récepteur à la vitamine D. Les macrophages, les cellules dendritiques, les lymphocytes B et les lymphocytes T activés sécrètent certaines enzymes qui permettent l'activation de la vitamine D dans l'organisme.

Les cellules dendritiques ont donc besoin de la vitamine D pour jouer leur rôle sur la différenciation de lymphocytes T. Cela implique également la diminution de la production des lymphocytes Th1 et Th17 pro-inflammatoire. (20)

Ceci explique la plus faible présence de la maladie quand on se rapproche de l'équateur et, au contraire, sa présence plus importante quand on s'en éloigne. Le rôle de ce facteur est également mis en avant dans une étude australienne qui constate une plus forte prévalence au nord du pays. (21)

Des études sur la prévalence de la SEP se sont aussi intéressées à des populations ayant migré d'une région du monde à l'autre, et ont montré que les individus qui migrent après l'âge de 15 ans conservent le risque de la région d'origine, alors que le risque évolue quand les individus migrent avant 15 ans. L'exposition au soleil pendant l'adolescence pourrait par conséquent être un facteur décisif de l'apparition de la maladie au cours de la vie de l'individu. (1-22)

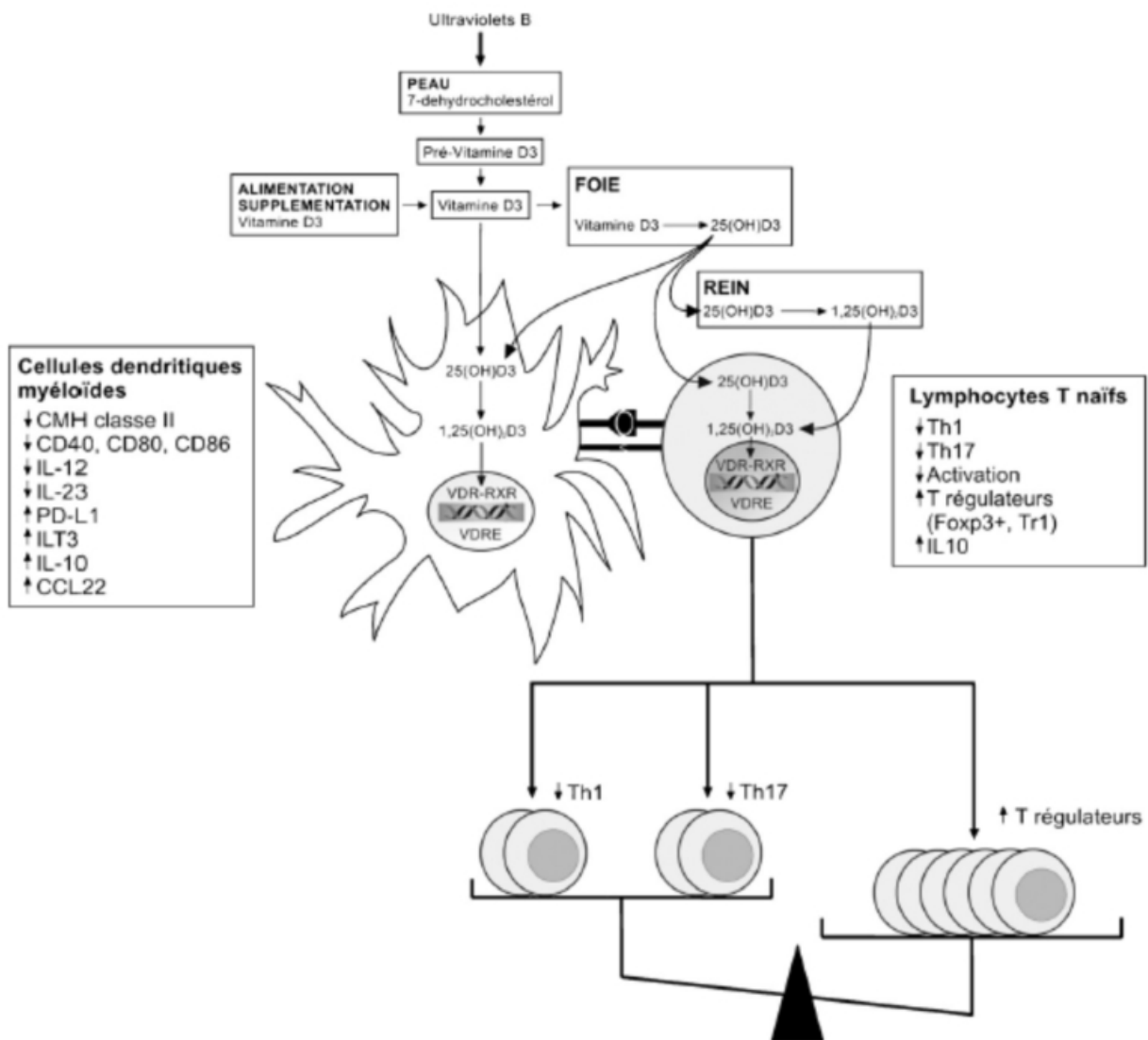


Figure 4 : Impact de la vitamine D sur l'immunité (20)

B. Facteur infectieux

L'hypothèse d'un risque infectieux a aussi été étudiée par des chercheurs, qui ont suggéré que certains agents infectieux pourraient provoquer des réponses immunitaires chez les personnes porteuses de HLA-DR15, en les rendant auto-immunes. (3)

Cela pourrait s'expliquer par le mimétisme moléculaire, où des parties des agents infectieux (notamment neurotropes) ressemblent à des protéines du SNC et pourraient dérégler le système immunitaire en provoquant l'attaque de certains antigènes du soi présents sur la gaine de myéline par les cellules immunitaires.

Les virus de la rage, de l'herpès, de la rubéole, de la rougeole, de la varicelle, ou certains rétrovirus pourraient être mis en cause. En effet, on retrouve dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et dans le sang des patients atteints de SEP plus d'anticorps dirigés contre ces virus que pour la population générale (3).

Le virus Epstein-Barr (EBV), de la famille des Herpesviridae et responsable de la mononucléose infectieuse (23), a un taux d'infection global chez les humains de 95 % et persiste à vie dans l'organisme en phase de latence. Il est retrouvé chez la totalité des patients atteints de SEP sans que l'on puisse prouver qu'il est à l'origine du développement de la maladie. Le EBV peut induire une réponse auto-immune, en particulier chez certaines personnes génétiquement prédisposées (portant l'allèle HLA-DR15), et cette réponse peut se retourner contre le système nerveux central, et plus spécifiquement contre la myéline. (24-25)

Dans la SEP, un mimétisme moléculaire entre le facteur de transcription EBV (l'antigène nucléaire EBV 1 (EBNA1)), et la protéine du système nerveux central (la molécule d'adhésion des cellules gliales (GlialCAM)) à été démontré. De nombreuses études ont évalué cette association et ont montré que le risque de développer une SEP est :

- 2 fois plus élevé chez les patients ayant un antécédent de mononucléose infectieuse
- (MNI) (26),
- 15 fois plus élevé chez les patients ayant une sérologie positive (27),
- 30 fois plus élevé en cas de titre élevé d'IgG dirigés contre les antigènes nucléaires
- de l'EBV (28).

C. Vaccination

Des plaintes ont été déposées par des patients vaccinés contre l'hépatite B et contre les papillomavirus (HPV) accusant ces vaccins d'avoir comme effet secondaire la survenue de la SEP, mais de nombreuses études ont confirmé l'absence de causalité entre les deux. (29)

L'agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) – depuis devenue l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) – a validé l'absence de risque en publiant une synthèse de ces études en 2010. (30)

D. Hygiène

Selon la théorie de l'hygiène, une réduction de l'exposition aux maladies infectieuses pendant l'enfance et une amélioration des conditions sanitaires voire une hygiène excessive pourrait aussi perturber le développement normal du système immunitaire et augmenter le risque de maladies auto-immunes. (31-32)

E. Tabac

D'autres facteurs, liés au mode de vie des individus, sont susceptibles de jouer un rôle dans l'apparition de la maladie. Le tabagisme actif – ou passif pendant l'enfance – augmenterait par exemple le risque d'être atteint de SEP de 40 % chez les fumeuses et 80 % plus élevé chez les fumeurs, et serait plus élevé encore si le tabagisme a débuté avant 15 ans. Le risque semble être dose-dépendant et il continue pendant 5 ans après l'arrêt du tabagisme. (33-34)

La nicotine ne serait pas la substance responsable, mais le tabac serait en partie à l'origine de la perméabilité de la barrière hémato encéphalique (BHE). Les concentrations élevées de monoxyde d'azote, et les composés chimiques contenus dans la cigarette pourraient activer les lymphocytes T et B à cause du stress oxydatif. Les fumeurs ont aussi trois fois plus de chances de passer d'une forme sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-R) à une forme de sclérose en plaques secondaire-progressive (SEP-SP). (34)

F. Alimentation

De même, l'obésité modifie le fonctionnement du système immunitaire, et accroît significativement le risque d'être atteint de la SEP. D'une part, les personnes obèses présentent une activité accrue des cellules Th17 et des macrophages impliqués dans les réponses inflammatoires et auto-immunes au sein des tissus adipeux, ce qui se fait au détriment de celle des lymphocytes T régulateurs. D'autre part, les graisses saturées peuvent jouer un rôle dans le développement de la maladie en diminuant la fluidité des membranes et en augmentant les taux de cholestérol et la formation de cytokines pro- inflammatoire (35).

Une étude a montré que les femmes ayant un IMC ≥ 30 kg/m² à l'âge de 18 ans avaient un risque 2,25 fois plus élevé de développer une SEP par rapport à celles dont l'IMC se situait dans la fourchette normale (36).

Une autre étude, menée en 2003, indique également que les patients atteints de SEP qui suivent rigoureusement le régime extrêmement pauvre en graisses (10 à 15 g/j de graisses saturées maximum) proposé par Swank peuvent espérer survivre jusqu'à un âge avancé et limiter la progression de la maladie. (37)

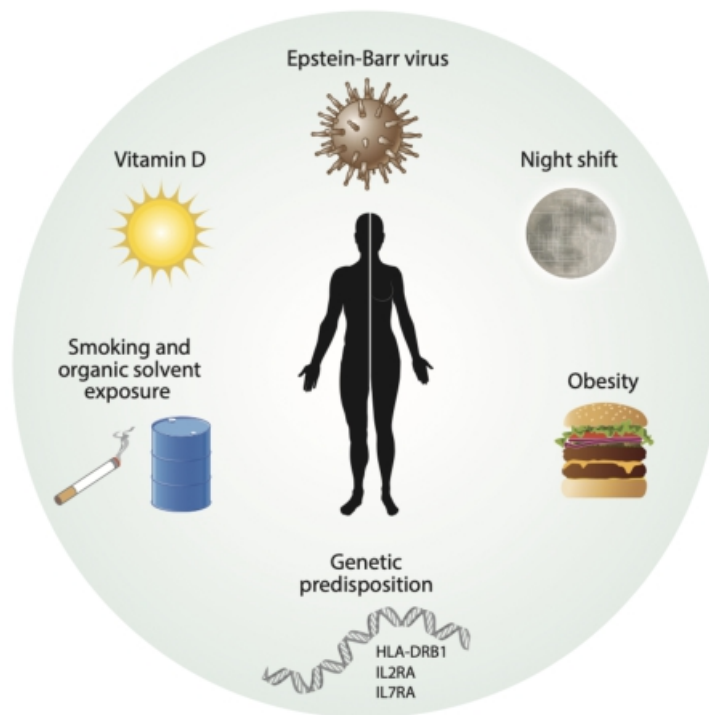


Figure 5 : facteurs génétiques et environnementaux contribuant au développement de la SEP. (38)

FORMES ÉVOLUTIVES HABITUELLES

L'âge de survenue de la SEP est habituellement entre 20 et 40 ans – ce qui n'exclut pas des apparitions minoritaires très précoces et très tardives – et, en moyenne, il y a 1,7 femme atteinte pour 1 homme (39-3).

En 1996, quatre phénotypes de SEP sont définis par Lublin en fonction des phases de poussée et de progression de la maladie. Les indications des traitements de fond reposent sur cette classification et, bien que le chercheur l'ait révisée plus tard, c'est celle-ci qui reste très largement utilisée. On retient quatre formes (3) :

- La forme rémittente (SEP-R) est caractérisée par des poussées et des rémissions avec ou sans séquelles. C'est la forme la plus courante : entre 85 % et 90 % des patients débutent la maladie par la forme rémittente ;

- La forme progressive secondaire (SEP-SP) est caractérisée par une évolution progressive du déficit neurologique après une phase rémittente. Environ la moitié des patients diagnostiqués avec une SEP-R développent la forme progressive secondaire après 10 ans, et 90 % d'entre eux après 25 ans. Les poussées peuvent alors disparaître, même si des poussées surajoutées sont possibles, et la maladie et les symptômes évolueront progressivement et de façon régulière. Les poussées qui peuvent survenir dans la SEP-SP sont plus fréquentes au début de la phase et deviennent plus rares quand la maladie évolue ;
- La forme progressive primaire (SEP-PP) est caractérisée par une évolution progressive d'emblée sans poussées associées ni avant ni pendant cette progression ; des phases de plateau sont possibles. Le diagnostic de la maladie sous la forme SEP-PP est souvent plus tardif et plus grave ;
- La forme progressive à rechutes (SEP-PR), ou forme rémittente-progressive, est caractérisée par la coexistence d'une évolution progressive de la maladie dès son apparition et de poussées. Elle concerne moins de 5 % des patients et sa caractérisation en phénotype est discutée voire contestée, notamment par une étude réalisée en Ontario (3-40).

Tableau 2 Formes cliniques de sclérose en plaques (SEP).

Phase initiale	Phase secondaire	Nom
1 poussée et IRM évolutive	-	Syndrome clinique isolé/SEP confirmée à l'aide de l'IRM
Poussées	-	SEP rémittente avec ou sans séquelles
1 poussée	Progression	SEP transitionnelle progressive
1 poussée	Progression + poussées surajoutées	SEP secondairement progressive ou SEP transitionnelle progressive à poussées surajoutées ?
Poussées	Progression	SEP secondairement progressive
Poussées	Progression + poussées surajoutées	SEP secondairement progressive avec poussées
Progression	Pas de poussée	SEP progressive primaire
Progression	1 poussée surajoutée	SEP transitionnelle progressive
Progression	poussées surajoutées	SEP progressive à rechutes
Progression précédée immédiatement d'une poussée	Pas de poussées surajoutées	SEP transitionnelles progressives ou SEP progressives primaires après poussée unique

IRM : imagerie par résonance magnétique. Les formes en caractère gras correspondent à la classification de Lublin et Reingold.²⁵

Figure 6 : Formes cliniques de sclérose en plaques (3).

LA POUSSÉE

La poussée correspond à l'apparition de nouveaux symptômes neurologiques, la réapparition d'anciens symptômes ou l'aggravation de symptômes préexistants pendant 24 à 48 heures. Elle doit être séparée d'un mois au moins de la précédente poussée pour pouvoir être définie comme telle. La poussée est suivie d'une période de rémission pendant laquelle le patient récupère de manière plus ou moins complète. (3)

S'il s'agit d'une aggravation de symptômes préexistants, il ne s'agit pas forcément d'une nouvelle poussée. Les symptômes neurologiques doivent durer depuis 48 heures au minimum. Il faut aussi les différencier des manifestations paroxystiques qui peuvent

apparaître en dehors des poussées, en cas de forte chaleur, d'épisode infectieux ou de fatigue survenant à l'effort par exemple.

En pratique, pourtant, les symptômes comme la fatigue, les douleurs neurologiques, les troubles sphinctériens ou les troubles du sommeil évoluent le plus souvent indépendamment des poussées. Des lésions inflammatoires peuvent également apparaître à l'imagerie en dehors des poussées. Et une rechute seulement quelques jours après une poussée peut dans certains cas correspondre à l'apparition d'une nouvelle lésion. (3)

Les premières poussées induisent plus rarement de séquelles contrairement aux suivantes qui laissent un handicap permanent. Il n'y a pas de progression de l'invalidité

entre les poussées. Les poussées durent les plus souvent environ quinze jours lorsqu'elles sont traitées, mais les plus sévères pourraient durer 100 jours si elles n'étaient pas traitées. Le délai entre chaque poussée est souvent plus court au début de la maladie.

LA PROGRESSION

La progression est définie comme l'aggravation continue de symptômes neurologiques, en dehors de toute poussée et sur une période d'au moins six mois. La maladie et les symptômes évoluent progressivement et de façon continue dès leur apparition sans rémission. Cette phase fait le plus souvent suite à la forme rémittente de la maladie, et intervient en moyenne sept ans après le diagnostic initial, vers l'âge de 39 ans.

Les symptômes ou les signes mentionnés précédemment (troubles sphinctériens, troubles cognitifs...) qui apparaissent pendant la phase rémittente peuvent constituer les premiers signes de la phase progressive. (3)

SYNDROME CLINIQUE ISOLÉ

On ne peut pas classer les patients n'ayant eu qu'une poussée dans une de ces quatre formes, alors que le diagnostic de SEP est très probable et que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet d'établir le diagnostic précocement en montrant l'apparition de nouvelles lésions. On utilise le terme de syndrome clinique isolé pour désigner une première poussée isolée caractéristique d'une atteinte d'allure inflammatoire à haut risque de SEP. (3-41)

FACTEURS PRONOSTIQUES

Les études de suivi donnent à voir une estimation chronologique de la progression de la SEP : selon ces travaux, la moitié des patients atteint le degré 3-4 du score EDSS (handicap

pour la marche) en 7,5 à 7,7 ans, le niveau 6 (aide pour la marche) en 15 ans et le niveau 8 (perte totale de l'autonomie à la marche) en 25 à 30 ans. L'âge de début et la forme de la maladie influent évidemment le pronostic : les patients atteints de SEP-PP atteignent plus rapidement les degrés 6 et 8 du score EDSS (Expanded Disability Status Scale) – après 8 et 18 ans de délai médian. De même, si la maladie a débuté avant l'âge de 25 ans, les degrés 3 et 7 sont atteints respectivement en 12,5 et 35 ans de délai médian, contre 1 et 21 ans si la maladie a débuté après 39 ans. La temporalité entre les deux premières poussées est également significative et aide à prédire la rapidité de l'évolution de la maladie, en corrélant un délai relativement court à une progression plus agressive et inversement. (3)

La durée de survie médiane est estimée à 22 ans après le diagnostic pour les hommes et à 28 ans pour les femmes, alors qu'elle est de 37 et 42 ans chez les sujets sains. Plus de la moitié des patients décèdent de la maladie ou de ses complications, mais la SEP reste plus sévère par le handicap et l'impact négatif qu'elle a sur la qualité de vie des patients que par la diminution de la longévité. (3)

Pendant la grossesse, la fréquence des poussées diminue, mais elles réaugmentent dans les trois mois du post-partum, suggérant là aussi un lien entre les symptômes de SEP et les hormones féminines. Le pronostic n'est néanmoins pas influencé par la grossesse et, la maladie n'étant pas transmissible, l'allaitement n'est pas contre-indiqué. (3)

Enfin, l'incidence de la SEP chez les enfants de moins de 16 ans est estimée entre 1,2 et 6 % des cas, et les diagnostics avant 10 ans sont exceptionnels. La maladie suit une progression comparable aux formes développées à l'âge adulte en termes de symptômes, mais en termes de temporalité, son évolution est plus lente. (3)

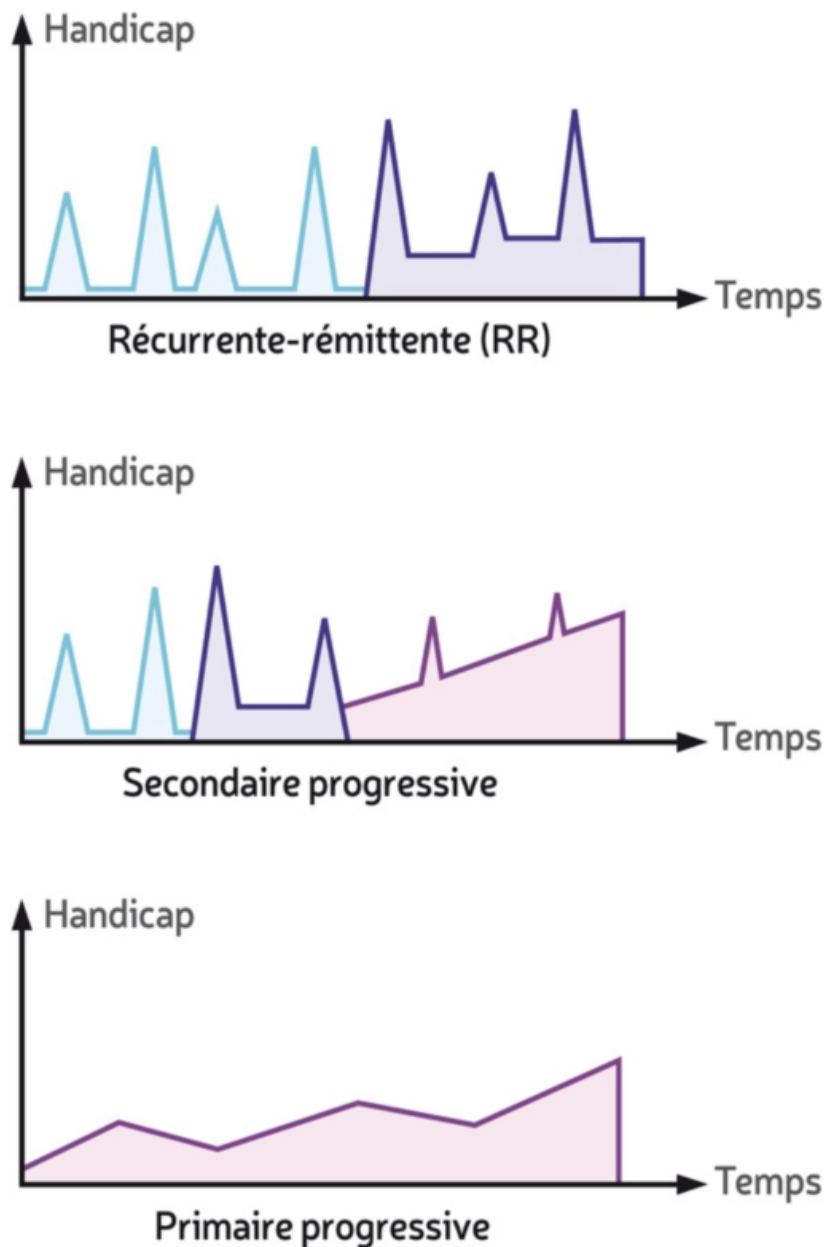


Figure 7 : Formes et évolution de la sclérose en plaques (42)

NOUVELLE CLASSIFICATION

En 2014, la classification a été actualisée par Lublin. Deux nouveaux phénotypes sont introduits, et cet ajustement permet de mieux prédire l'évolution potentielle de la maladie et, par conséquent, de choisir un traitement plus adapté. (42-43).

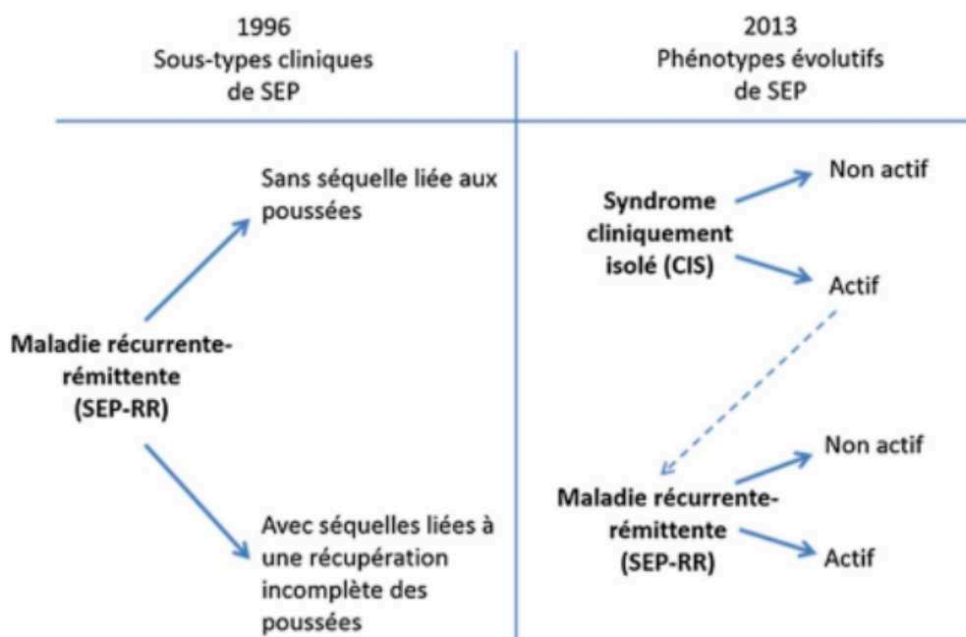
Ces deux nouveaux phénotypes sont : le SCI qui correspond à la première manifestation clinique en lien avec une atteinte inflammatoire et démyélinisante évoquant la SEP, mais qui ne remplit pas le critère de dissémination temporelle ; et le SRI qui est défini

par la découverte à l'imagerie d'anomalies compatibles avec une démyélinisation d'origine inflammatoire, sans aucun signe clinique associé.

Deux nouvelles caractéristiques sont également prises en compte : l'activité et la progression de la maladie. L'activité de la maladie correspond aux phases de poussées avec l'apparition de nouveaux symptômes et à l'apparition de nouvelles lésions en imagerie. « La prise en compte de l'activité inflammatoire écarte l'ancienne définition de la forme progressive-récurrente de 1996 au profit du groupe de patients avec une forme progressive primaire-active. » (44)

Ces nouveaux critères définissent deux types de SEP :

1. La forme rémittente-récurrente : avec un syndrome clinique isolé qui peut être actif lors de sa découverte dans le cas où des lésions apparaîtraient à l'IRM ou non-actif. Il pourra évoluer en SEP-R qui peut être aussi active ou non-active.
2. La forme progressive, qui peut être primaire dans le cas où le handicap progresserait en continu dès le début de la maladie ou secondaire dans le cas où la maladie évoluerait après la forme rémittente. Elle est déclinée en quatre phénotypes :
 - Active avec progression du handicap
 - Active et sans progression du handicap
 - Non active mais avec progression du handicap
 - Non active et sans progression (maladie stable)



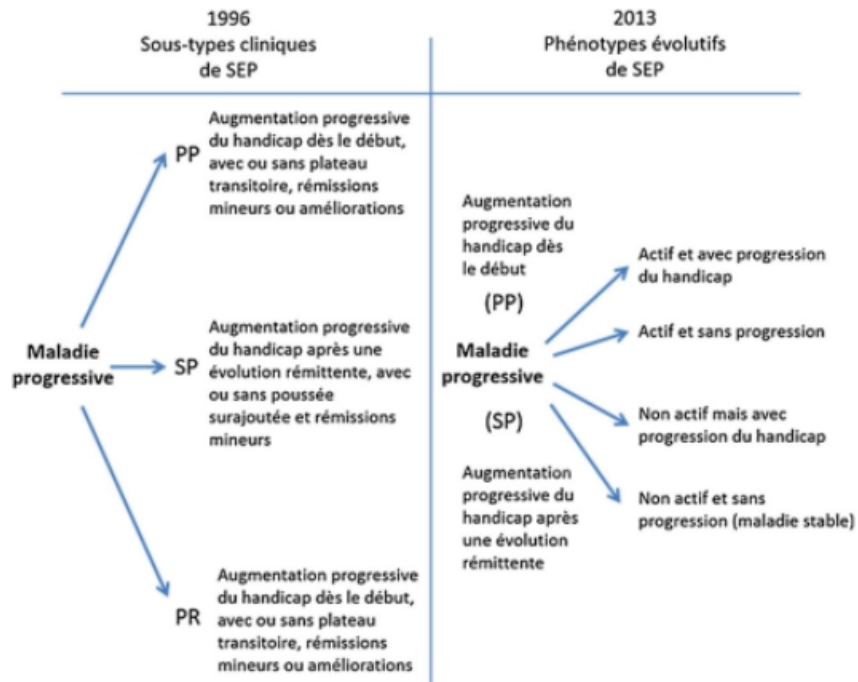


Figure 8 : Comparaison des phénotypes de la sclérose en plaques selon les classifications de 1996 et 2013 (44)

Partie 2 : Mécanismes physiopathologiques et traitements

1. Physiopathologie

LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

L'organisme crée une activité motrice en réponse à une information sensorielle. Cette information peut venir de l'organisme ou de l'environnement extérieur et elle est perçue par le système nerveux. L'influx nerveux est transmis par les neurones qui sont composés d'un corps cellulaire et d'un axone. Ils envoient et reçoivent des signaux électriques, et assurent la communication entre les systèmes sensitifs et moteurs. Les axones sont protégés par la myéline : une gaine lipidique qui permet également d'accélérer l'influx nerveux. (1-45)

La macroglie correspond aux cellules gliales d'origine neuroectodermique comme les oligodendrocytes et les astrocytes. Les astrocytes sont des prolongements d'une cellule vers une autre et les oligodendrocytes sont les cellules qui produisent la gaine de myéline. La microglie correspond aux cellules d'origine mésenchymateuse, elles ont une fonction phagocytaire. (46)

On observe chez les patients atteints de SEP des zones inflammatoires qui peuvent être situées dans la matière blanche et grise du cerveau, mais aussi dans la moelle épinière. Les lésions macroscopiques se retrouvent surtout dans la substance blanche, mais tout le système nerveux central (SNC) est atteint de manière diffuse. (3)

La perte de la gaine de myéline est à l'origine des lésions dans le SNC. L'atteinte des axones est corrélée au handicap du patient et au niveau d'atrophie cérébrale. Les plaques observées peuvent être très différentes d'un patient à l'autre mais on observe une certaine homogénéité des plaques chez un même patient. (3)

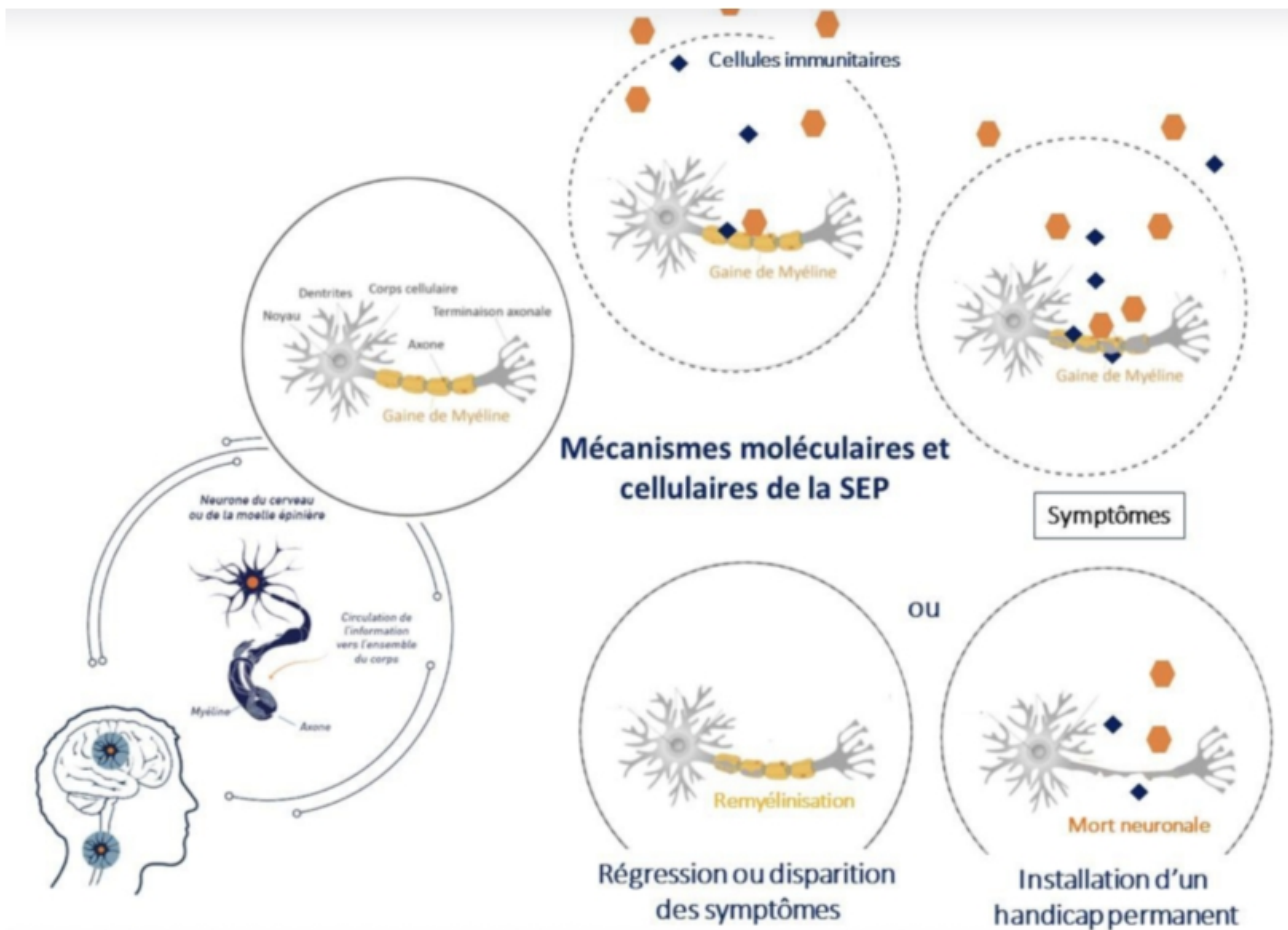


Figure 9 : Illustration de l'attaque de la myéline et la dégénérescence neuronale (1)

LA BARRIÈRE HÉMATO ENCÉPHALIQUE

La BHE joue un rôle de filtre, elle protège le système nerveux des invasions d'agents pathogènes et limite le passage des cellules immunitaires entre le sang périphérique et le SNC : « La barrière hématoencéphalique (BHE) est définie par l'ensemble des structures séparant le compartiment sanguin des deux autres compartiments liquidiens du système nerveux central : liquide cébrospinal et liquide extracellulaire du parenchyme cérébral. Elle est constituée par des cellules unies par des jonctions serrées. » (47). Ces cellules rendent la BHE imperméable. (48-49-50-51)

2. Immunologie

L'immunité innée est immédiate et sans mémoire immunologique tandis que l'immunité acquise est spécifique : les lymphocytes possèdent un récepteur spécifique à un seul

antigène. On retrouve dans les plaques la présence de l'immunité à médiation cellulaire et humorale, ainsi que des macrophages et des monocytes. (3)

La majorité des cellules immunitaires sont donc impliquées dans le développement de la maladie. Le système immunitaire inné – avec les macrophages, les polynucléaires neutrophiles et les cellules NK – et le système immunitaire adaptatif – avec les lymphocytes T CD4, les lymphocytes T CD8, les lymphocytes B – jouent tous deux un rôle.

SITES IMMUNS-PRIVILÉGIÉS

Les sites immuns-privilégiés sont des régions anatomiques naturellement moins sujettes aux réponses immunitaires que la plupart des autres zones du corps. Le SNC en est un : l'administration d'agents immunogènes dans le parenchyme du SNC ne provoque pas de réponse immunitaire adaptative (48-52).

En effet, en situation physiologique, on retrouve très peu de cellules immunitaires dans le SNC. Parce que la densité des cellules immunitaires y est faible, on suppose que la réponse immunitaire adaptative contre les antigènes du SNC est initiée en périphérie. Cependant, on retrouve aussi des cellules T mémoires dans le LCR chez les sujets sains. Le SNC n'est donc pas complètement isolé et une réponse immunitaire adaptative dans le SNC est possible même en l'absence de brèche dans la BHE.

TOLÉRANCE IMMUNITAIRE

Il y a deux points de contrôle qui empêchent le développement de la pathologie : la tolérance centrale dans la moelle osseuse et la tolérance périphérique dans les organes lymphoïdes secondaires.

La tolérance centrale permet d'éliminer la plupart des cellules T auto réactives dans le thymus et la maturation des lymphocytes pour permettre la reconnaissance des antigènes du soi. Ce phénomène n'est pas parfait et certaines cellules T auto réactives se retrouvent malgré cela dans la périphérie. La tolérance périphérique intervient alors pour empêcher ces cellules de nuire à l'organisme (48).

Une rupture de tolérance est possible en cas de réduction des cellules T régulatrices (TReg) ou d'augmentation de la résistance des cellules B et T aux processus d'élimination. Dans la SEP, le déficit des lymphocytes T régulateurs induit une rupture de tolérance des lymphocytes B au niveau périphérique (48). On peut retrouver des cellules T auto réactives chez les sujets sains comme chez les patients atteints de SEP, mais elles sont activées seulement chez les sujets malades.

On ne connaît pas précisément ce qui pourrait être à l'origine de la rupture de tolérance chez les patients atteints de SEP. Une hypothèse est que les cellules T régulatrices ne suppriment pas suffisamment les cellules T auto réactives en périphérie à cause de certains variants HLA de classe II qui causeraient un dysfonctionnement dans le processus de tolérance centrale. (43-48)

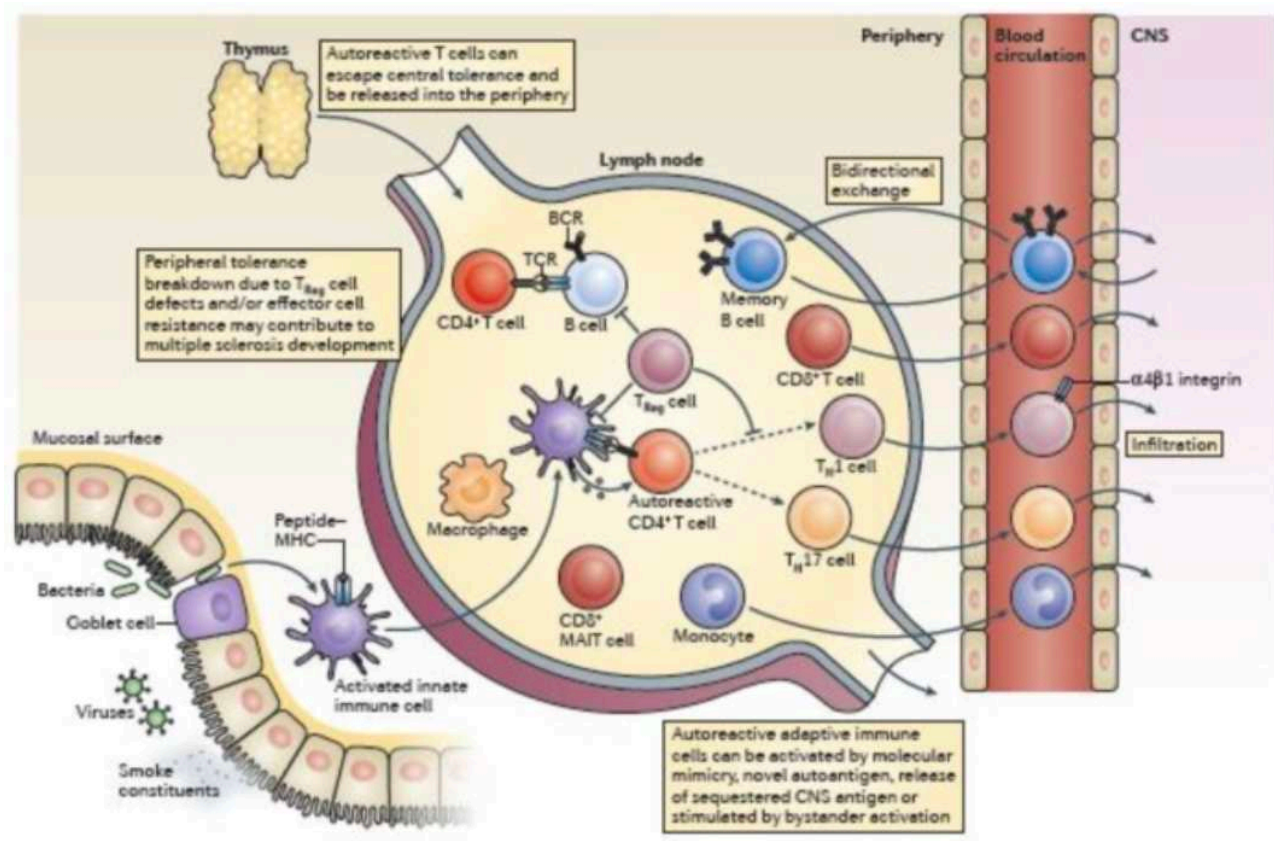


Figure 10 : la dérégulation du système immunitaire en périphérie du SNC (48)

INFILTRATION DANS LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Les lésions de la SEP sont causées par l'infiltration de cellules immunitaires à travers la BHE qui favorisent l'inflammation et la démyélinisation. Ce phénomène est à l'origine de la neurodégénérescence qui empêche la transmission de l'influx nerveux et qui est à l'origine des symptômes de la maladie. Les médicaments utilisés dans la prise en charge de la SEP ciblent surtout l'infiltration de cellules immunitaires vers le SNC depuis la périphérie, très importante dans la SEP-R. (48)

Les macrophages prédominent dans l'infiltra, suivis des lymphocytes T CD8+, tandis que l'on trouve un nombre plus faible de lymphocytes T CD4+, de lymphocytes B et de plasmocytes. (44)

Le passage des lymphocytes activés à travers la BHE s'effectue en trois étapes qui mettent en jeu différentes molécules d'adhésion : roulement, adhésion et migration. En condition physiologique, la BHE et les lymphocytes expriment peu de molécules d'adhérence, ce qui empêche le passage de ces derniers dans le SNC. Mais en condition inflammatoire, les lymphocytes étant activés par des PCA, il y a une augmentation des molécules d'adhésion à leur surface, notamment les intégrines. (53)

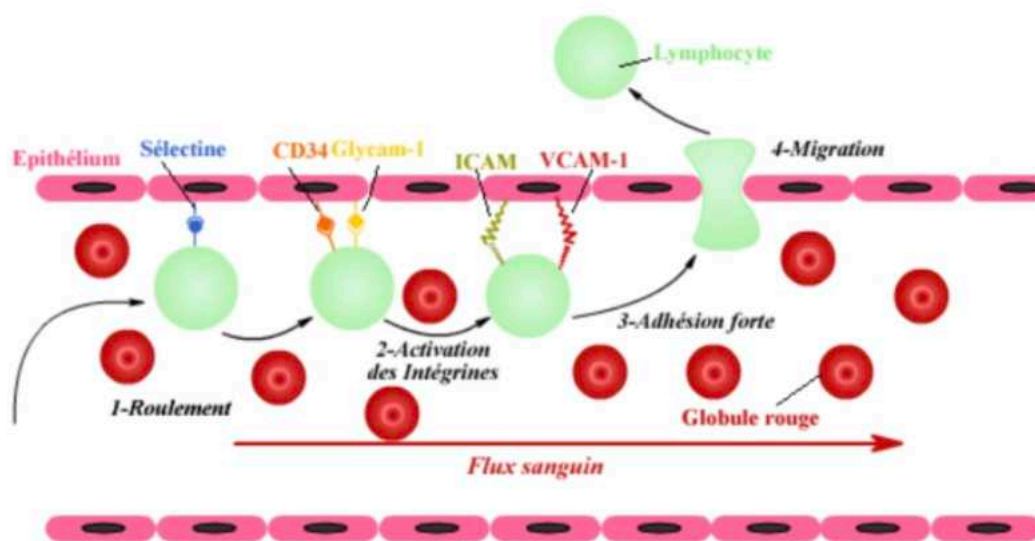


Figure 11 : Passage des lymphocytes à travers la BHE (31)

On retrouve également des mastocytes dans les plaques de SEP, qui sont responsables de la libération d'histamine et contribuent à rendre la BHE perméable. Cela peut induire une augmentation du passage de cellules inflammatoires dans le SNC et de tryptase qui active une cascade de précurseurs de métalloprotéinases matricielles (MMP). Tous ces facteurs favorisent la neurodégénérescence.

En effet, dans les lésions de SEP, on observe une surexpression de MMP, notamment MMP-2 et MMP-9. Ce sont des enzymes qui facilitent le passage des LT à travers la BHE en clivant les jonctions serrées. Elles peuvent aussi dégrader la matrice extracellulaire, ce qui facilite la migration des lymphocytes T (LT) dans la substance blanche. En contribuant à la rupture de la BHE, les MMP favorisent l'infiltration d'autres cellules immunitaires dans le SNC. (54-55)

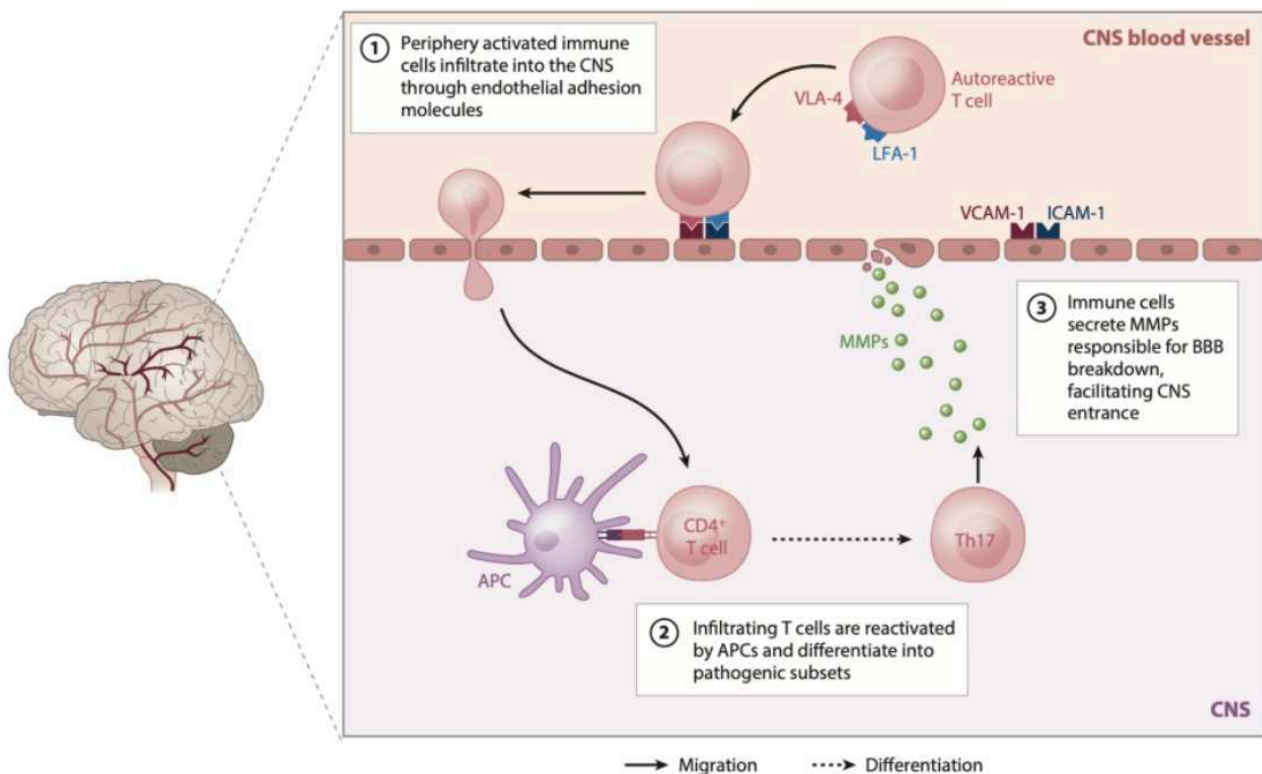


Figure 12 : passage des lymphocytes à travers la BHE (50)

LES MACROPHAGES

Les macrophages sont les cellules les plus nombreuses dans les lésions de SEP et la perte axonale est corrélée à leur densité. Les trois fonctions principales des macrophages sont :

- La phagocytose : cela permet d'éliminer des micro-organismes et des débris cellulaires issus de la réaction inflammatoire d'une part, et des cellules mortes en condition physiologique d'autre part ;
- La présentation antigénique grâce au CMH de classe II : les cellules microgliales permettent la présentation d'antigènes grâce au système HLA, et les lymphocytes T reconnaissent des fragments peptidiques liés aux molécules de classe I ou II du CMH ;
- L'immunomodulation via la production de cytokines et de facteurs de croissance. (46)

Les cellules immunitaires utilisent des facteurs solubles tels que les cytokines pour communiquer entre elles et réguler les réponses inflammatoires. Les cellules microgliales sécrètent des cytokines pro-inflammatoires comme L-1 et le TNF- α . Ces cytokines peuvent accroître l'inflammation dans le SNC en augmentant les molécules d'adhésion et la synthèse de chimiokines. Cela facilite aussi le passage des leucocytes vers le SNC (56-57-58).

NATURAL KILLER CELLS

Les cellules tueuses naturelles (NK) sont des cellules immunitaires innées qui participent à la réponse immunitaire contre plusieurs types de tumeurs et d'infections microbiennes. Certaines cellules NK que l'on trouve dans le sang périphérique et la rate présentent une activité cytotoxique contre les cellules tumorales, car elles expriment la perforine. D'autres cellules NK CD16 se trouvent dans les ganglions lymphatiques et les amygdales et ne sécrètent pas de perforine. (59-60)

Les patients atteints de SEP expriment moins de cellules NK CD56. Ces cellules pourraient jouer un rôle immunorégulateur dans la maladie en sécrétant des cytokines comme l'IL-5, l'IL-13 et le TGF- β , et en provoquant la lyse des cellules cibles par la perforine.

LYMPHOCYTES T CD4+

La présence des LT au sein des lésions de SEP confirme leur implication dans le développement de la maladie. On les retrouve dès le début de la formation de la lésion et dans les premiers stades de la SEP. Les cellules T CD4+ sont surtout présentes en périphérie des lésions actives, dans les zones de progression de la démyélinisation. Le LT helper (LTh0) peut se différencier en LTh1, LTh2, LTh17 et iTreg en fonction des cytokines produites par les cellules de l'immunité innée. On retrouve plus de LTh1 et LTh17 que de TH17 chez les patients atteints de SEP, ce qui favorise une réponse pro-inflammatoire. (61)

L'interleukine 12 (IL-12) agit sur les cellules NK qui vont sécréter l'IFN γ , qui, combiné à l'IL12, provoque la différenciation des lymphocytes CD4+ vers la voie Th1. Ces cellules Th1 activées sécrètent d'importantes quantités d'IFN γ , d'IL2 et TNF α , des cytokines pro-inflammatoires. Il a été démontré que les poussées de la SEP sont liées à l'augmentation d'IFN γ et d'IL-12 dans le LCR des patients.

L'interleukine 6 (IL-6) avec le TGF β provoque la différenciation des lymphocytes CD4+ vers la voie Th17 qui sécrètent l'IL 17, 21 et 22. Les lésions actives de SEP présentent plus d'IL 17 que les lésions inactives. Les IL 17 et 22 sont capables de déstabiliser les jonctions serrées entre les cellules endothéliales de la BHE.

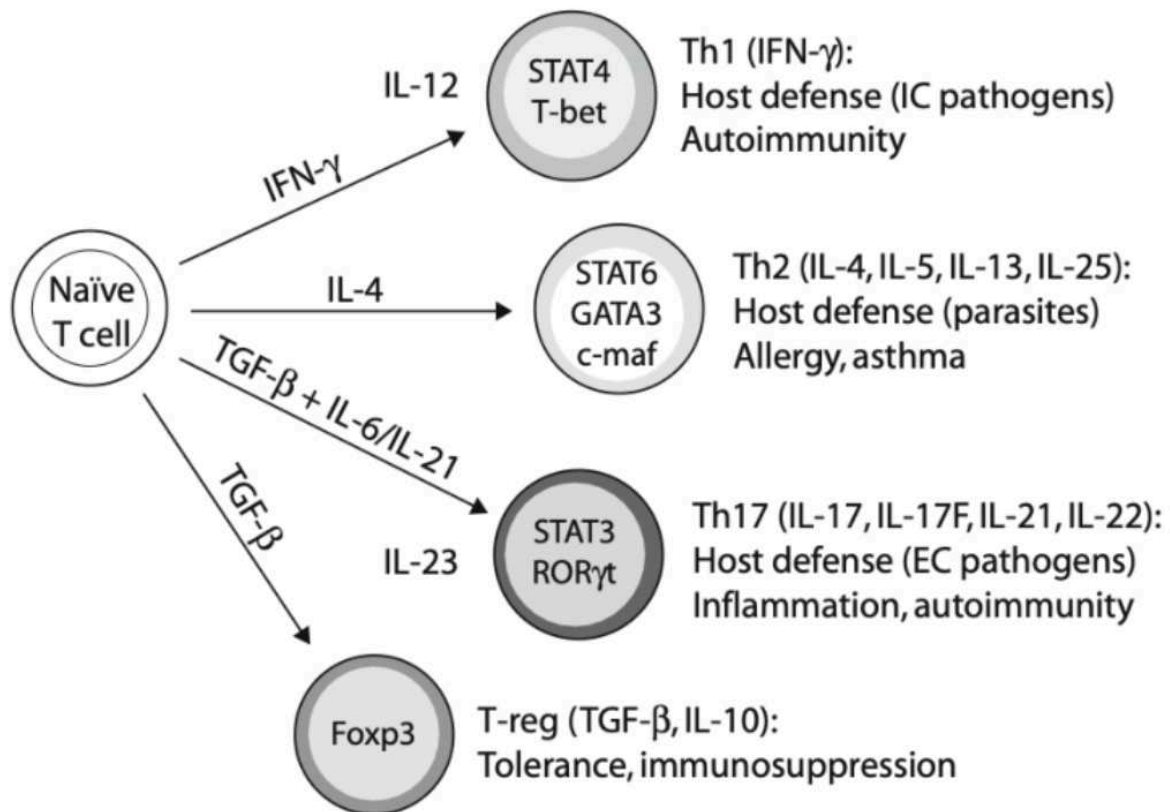


Figure 13 : Différentiation des lymphocytes T (62)

Les études sur la prédisposition génétique montrent l'importance de la présentation d'auto-antigènes spécifiques du SNC à des cellules T auto réactives. Les molécules HLA de classe II, présentes sur les CPA, sont exprimées sur les astrocytes, les cellules endothéliales et les cellules microgliales (3).

Les antigènes dérivés des protéines de la myéline pourraient être les principales cibles autoréactives. La protéine basique de la myéline (MBP), la protéine protéolipidique et la glycoprotéine de l'oligodendrocyte de la myéline (MOG) sont des cibles du système immunitaire. Les cellules T CD4+ circulantes reconnaissent ces antigènes chez les patients atteints de SEP, mais aussi chez les personnes en bonne santé. Les techniques actuelles ne permettent pas encore de comprendre exactement pourquoi ces antigènes sont pris pour cibles, ni de définir un auto-antigène dominant des cellules T dans la SEP.

Les cellules TH1 et TH17 sont les principaux sous-ensembles de cellules T CD4+ impliqués dans la maladie. Certains traitements ont pour objectif d'orienter la différenciation des cellules T vers un phénotype de cellules TH2 anti-inflammatoire.

Il y a plusieurs mécanismes possibles d'activation des lymphocytes T auto-réactifs :

- Le mimétisme moléculaire : il pourrait y avoir des réactions croisées entre un agent infectieux et un antigène de la gaine de myéline. Ces réactions ont été observées avec le virus Epstein-Barr dans le cas où des peptides d'agents exogènes partageraient certains acides aminés avec une cellule de la gaine de myéline. Ce mimétisme moléculaire peut expliquer des réactions croisées des LT, mais aussi des lymphocytes B (LB) avec des antigènes microbiens.
- Un défaut de régulation périphérique par les LTreg pourrait aussi être à l'origine de l'activation des lymphocytes T auto-réactifs. (54)

Une fois activées, les cellules périphériques rentrent dans le SNC en passant à travers la BHE souvent altérée dans l'espace sous-arachnoïdien. Elles entraînent la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IFN γ , IL-12, IL-6). Ceci induit une réponse pro-inflammatoire et l'activation des cellules microgliales et des macrophages, qui sécrètent alors des enzymes protéolytiques (de type MMP), et induisent la synthèse de monoxyde d'azote (NO) et de radicaux libres, à l'origine de la souffrance axonale et de la démyélinisation (44).

La cascade inflammatoire s'intensifie par la sécrétion de chimiokines (comme RANTES et IL10) par les cellules microgliales et macrophagiques, qui permettent le recrutement de LT CD8+ et LB. Ceux-ci produisent des anticorps dirigés contre la myéline, contribuant ainsi à sa destruction. (62-63)

Une cascade inflammatoire peut se mettre en place avec la formation de nouveaux auto-antigènes par l'altération des tissus du SNC : « La présence d'anticorps dirigés contre des épitopes variés pourrait être due au phénomène de "spreading" antigénique : l'apparition de nouveaux épitopes pendant le développement de la maladie, source de nouveaux anticorps. La dégradation des tissus pourrait faire apparaître des auto-antigènes qui étaient jusque-là inaccessibles au système immunitaire ou des néo-antigènes (protéines du choc thermique) qui vont induire la formation de nouveaux LT auto réactifs. » (3)

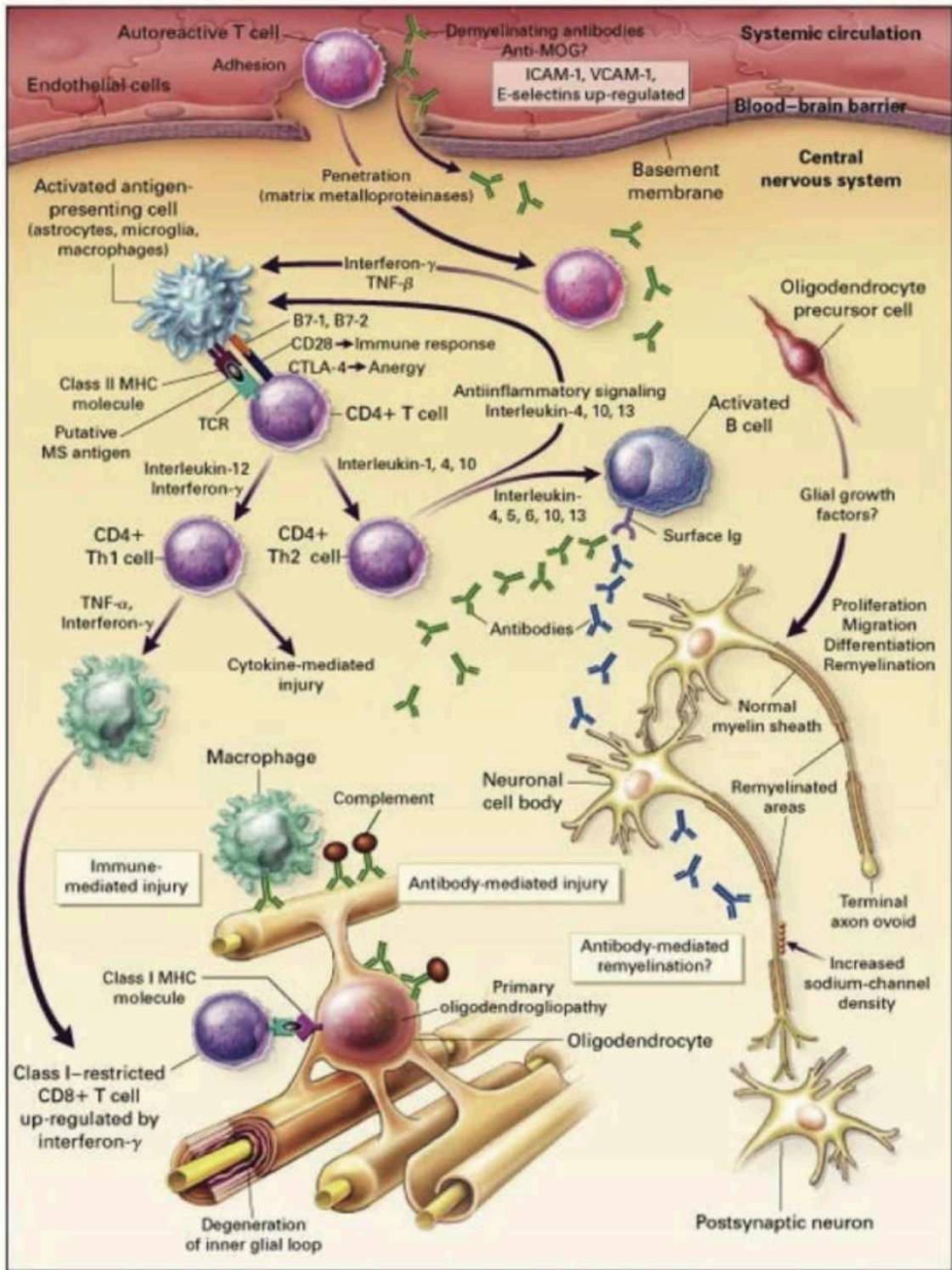


Figure 14 : Mécanismes physiopathologiques dans la sclérose en plaques (64).

ENCÉPHALOMYÉLITE AUTO-IMMUNE EXPÉRIMENTALE

Une méthode est utilisée chez les animaux pour induire une maladie semblable à la SEP : l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE). L'EAE est induite par l'injection de MBP, de protéolipide myélinique, de glycoprotéine oligodendrocytaire ou de lymphocytes T auxiliaires. C'est un modèle utilisé pour étudier la différenciation des cellules T helper CD4+ effectrices in vivo (38-44). « Selon l'antigène et l'espèce, la maladie associe plus ou moins inflammation, démyélinisation et lésions axonales. Elle peut avoir une évolution aiguë, chronique ou à rechutes. » (3)

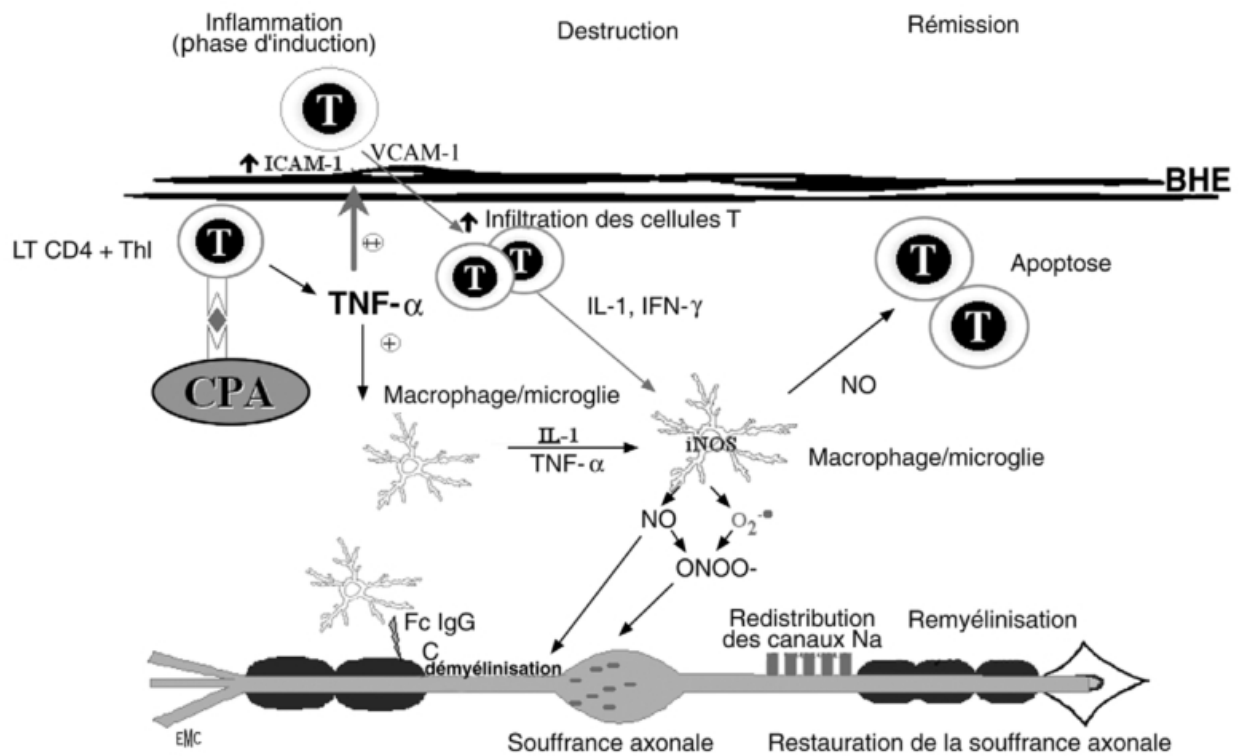
Un antigène du SNC est administré avec des stimulants immunitaires, ce qui entraîne la génération de cellules T helper 1 (TH1) CD4+ pathogènes et de cellules TH17 dans les ganglions lymphatiques. Ces cellules pénètrent ensuite dans la circulation puis dans le SNC, après avoir traversé la BHE ou la barrière sang-liquide céphalo-rachidien au niveau des plexus choroïdes. (48)

Alors que les cellules Th1 sécrètent de grandes quantités d'IFN- γ , les cellules Th2 ne produisent pas d'IFN- γ , mais sécrètent de l'IL-4. Dans l'EAE, les cellules T CD4+ infiltrées sont réactivées dans le SNC par les CPA. Cela entraîne une réponse inflammatoire avec un recrutement de monocytes dans le SNC et une activation des cellules T CD4+ naïves, ce qui augmente encore le contexte inflammatoire. (48)

LES LYMPHOCYTES T CD8+

Les cellules T CD8+ « cellules T cytotoxiques » pourraient induire directement des lésions au sein du SNC par la voie FasLigand/Fas, la voie perforine/granzyme et la voie du TNF α . On trouve un grand nombre de cellules T CD8+ dans la matière blanche et dans la matière grise des patients atteints de SEP. Ils sont plus fréquents que les cellules T CD4+ dans la substance blanche et dans les lésions corticales démyélinisantes de la substance grise. Jusqu'à un quart des cellules T CD8+ présentes dans les lésions actives des patients atteints de SEP peuvent produire de l'IL-17. On les retrouve surtout près des vaisseaux. (3-56-65)

Les lymphocytes T CD8+ sont activés après présentation d'un antigène par des molécules du CMH1. En condition inflammatoire, les cellules du SNC (astrocytes, oligodendrocytes) expriment le CMH-I et peuvent être ciblées par les LT CD8+. Pour exercer leur effet cytolytique, les LT CD8+ doivent reconnaître les peptides antigéniques. (3)



LES LYMPHOCYTES B

Certaines études ont montré que les cellules B jouent un rôle dans le développement et la progression de la maladie grâce à leur fonction de CPA et de cellules plasmatiques productrices d'anticorps (54).

Les bandes oligoclonales sont des biomarqueurs visibles en imagerie qu'on utilise dans le diagnostic de la SEP. Ce sont des anticorps produits par les lymphocytes B et dirigés contre des débris retrouvés dans le LCR chez 90 % des patients. La présence de ces cellules B dans les lésions actives des patients confirme l'importance des cellules B dans le développement de la maladie. (66)

Le nombre de cellules B infiltrantes dans le SNC varie davantage au cours de la progression de la maladie en comparaison aux lymphocytes T. On les trouve dans les méninges, le parenchyme et le LCR.

Les LB sécrétant des anticorps anti-MBP sont plus nombreux dans le LCR des patients atteints de SEP par rapport au LCR des témoins. Les patients atteints de SEP et chez qui on ne retrouve pas d'anticorps anti-MBP produiraient des anticorps anti-protéolipide myélinique (3).

Les études montrent l'importance de la fonction de présentation d'antigènes des lymphocytes B pour les lymphocytes T dans le développement de la SEP. La prolifération des

lymphocytes T CD4+ semble se maintenir grâce à la présence de lymphocytes B dans le SNC. (67)

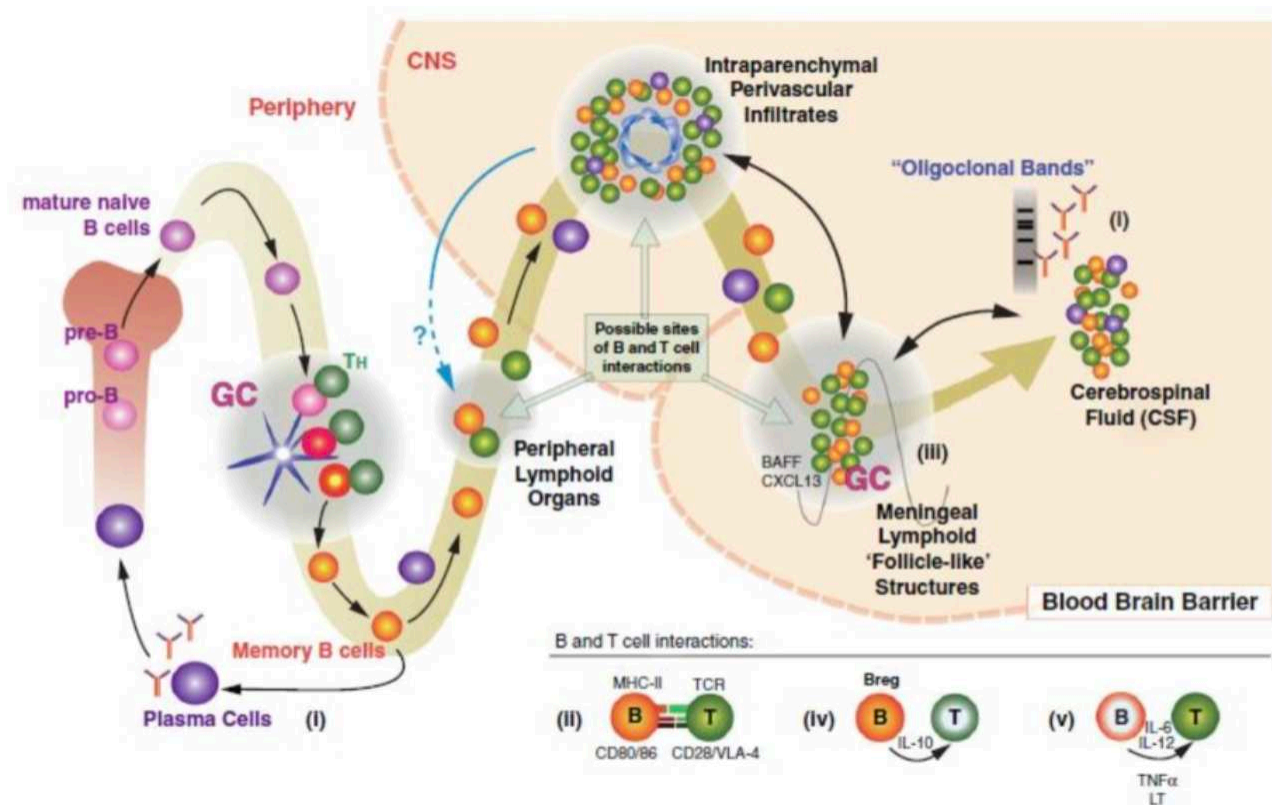


Figure 16 : Impact des lymphocytes B dans la SEP (67)

Les cellules B matures naïves se dirigent vers les organes lymphoïdes secondaires pour y subir les dernières étapes de maturation. Après activation par l'antigène, une cellule B peut se différencier en plasmocyte sécrétant des anticorps ou en cellule B mémoire. Les LB activent ainsi les LT auto-réactifs qui pénètrent ensuite dans le SNC. Dans le LCR des patients atteints de SEP, on observe une augmentation des LB et plasmocytes, produisant localement des IgG avec une distribution oligoclonale. (67-68-69)

ÉVÉNEMENTS INTRINSÈQUES AU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

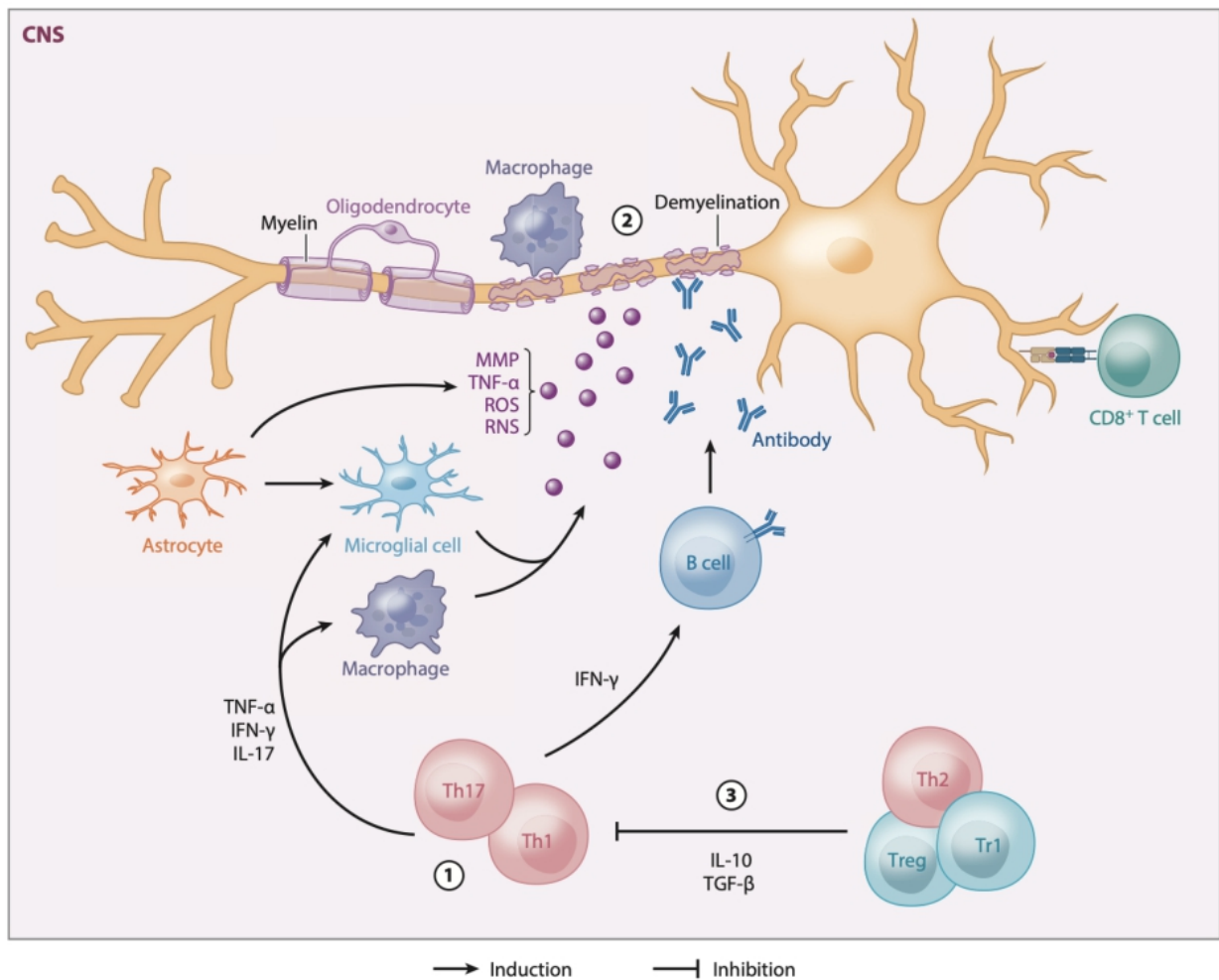
L'inflammation finit par s'organiser au sein du SNC, il y a de moins en moins de cellules envahissantes dans les lésions au fur et à mesure que la maladie progresse. Dans le cas d'une SEP-SP, on constate la formation de structures lymphoïdes dans les méninges. Ces agrégats inflammatoires contribuent à la démyélinisation corticale et aux lésions tissulaires à des stades plus avancés de la maladie. (3)

Même après la toute première manifestation de la maladie, un état d'activation de la microglie peut être observé dans les lésions et dans la substance blanche d'apparence normale. Cet état inflammatoire maintient un état d'activation chronique tout au long de la maladie.

Au fur et à mesure que la dégénérescence neuro-axonale se propage, les cellules microgliales proches des axones des neurones endommagés peuvent s'activer. Ces cellules peuvent donc être à l'origine de la formation de nouvelles lésions et contribuer à l'atrophie cérébrale. Des études récentes ont montré que les lésions corticales et celles de la substance grise profonde du thalamus, du noyau caudé, du putamen et du cortex cérébelleux au stade précoce de la maladie sont indépendantes de la pathologie de la substance blanche. Ces résultats montrent que la neurodégénérescence devient indépendante de l'inflammation au cours de la SEP progressive. (43)

Par ailleurs, des événements intrinsèques au SNC peuvent déclencher le développement de la maladie, l'infiltration de lymphocytes auto-réactifs étant un phénomène secondaire. Les macrophages résidant dans les tissus du SNC ont divers rôles pro-inflammatoires et anti-inflammatoires, bien que leur fonction principale ne soit pas la présentation d'antigènes. Ces cellules microgliales sont impliquées dans l'inflammation physiopathologique chronique de bas grade associée à la maladie d'Alzheimer, et pourraient avoir un rôle similaire dans la SEP. (3)

La nature de ces événements intrinsèques au SNC n'est pas complètement élucidée. Ces mécanismes pourraient être des réponses inflammatoires à une infection virale du SNC encore inconnue.



(50).

LES PLAQUES DE DÉMYÉLINISATION

Les plaques de SEP sont bien délimitées, allant de quelques millimètres à plusieurs centimètres, de forme et de répartition variables. On les trouve le plus souvent dans la substance blanche, de façon bilatérale et asymétrique (3).

Dans une étude, 22 % des plaques étaient frontales, 15 % pariétales, 12 % temporales et seulement 1 % occipitales. Environ 10 % des plaques se situent dans la substance grise, réparties entre le cortex et la substance grise profonde. Les nerfs et les voies optiques sont aussi fréquemment atteints. Les plaques sont également très nombreuses dans la moelle, surtout cervicale (3).

Les lésions actives aiguës sont caractérisées par des amas monocytaires et lymphocytaires. On distingue les lésions actives précoces situées en bord de plaque, avec des macrophages actifs et immunoréactifs pour toutes les protéines de la gaine de myéline et des lésions actives tardives avec des macrophages actifs et immunoréactifs pour

les protéolipides, mais pas la glycoprotéine myélinique oligodendrogliale. Il existe des lésions démyélinisées inactives (complètement démyélinisées) ; remyélinisantes précoces, avec la présence d'axones entourés d'une fine gaine de myéline) et remyélinisantes tardives avec une densité myélinique réduite. (3)

Il y a quatre différents profils de lésions actives démyélinisantes, et la composition cellulaire et les molécules impliquées dans leur développement sont différentes pour chaque profil. Ces profils prennent en compte l'inflammation, la présence d'immunoglobuline G et du complément, l'aspect de la lésion, la perte en protéine myélinique et la remyélinisation. On retrouve des lymphocytes T CD3+, des plasmocytes et des macrophages dans toutes les lésions. (44-3)

- Le profil 1 est retrouvé chez 15 % des patients, l'inflammation est médiée par les lymphocytes T.
- Le profil 2 est retrouvé chez 53 % des patients. La réaction des lymphocytes T est à la fois dépendante des anticorps et du complément, et des anticorps anti-MOG et anti-MBP dans les lésions.
- Le profil 3 est retrouvé chez 30 % des patients avec une apoptose des oligodendrocytes. Il n'y a pas de remyélinisation, d'immunoglobulines ni d'action du complément.
- Le profil 4 est très rare. On le retrouve chez moins de 3 % des patients, on observe aussi une atteinte des oligodendrocytes.

Tableau 7 Lésions actives de scléroses en plaques (SEP) (d'après⁵¹).

Aspects	Patron I	Patron II	Patron III	Patron IV
Fréquence	12 %, surtout SEP « aiguës »	53 %, toutes formes	30 %, surtout SEP « aiguës »	3 %, 30 % des formes PP
Inflammation	Lymphocytes T et macrophages	Lymphocytes T et macrophages	Lymphocytes T macrophages , microglie activée	Lymphocytes T et macrophages
IgG et C	-	++	-	-
Démyélinisation	Périveineuse, limite nette	Périveineuse, limite nette	Concentrique, pas périveineuse, limite floue	Mort des OG en périphérie de la plaque
Perte des protéines myéliniques	Toutes ensemble	Toutes ensemble	Surtout la MAG	Toutes ensemble
Apoptose des OG	-	-	++	-
Remyélinisation dans des <i>shadow plaques</i> associées	++	++	-	-

OG : oligodendrocytes ; IgG : immunoglobulines G ; MAG : glycoprotéine associée à la myéline ; PP : progressive primaire.

LA REMYÉLINISATION

Les zones démyélinisées de la substance blanche peuvent être partiellement réparées. Le fonctionnement de la remyélinisation chez les patients atteints de SEP n'est pas encore complètement élucidé à ce jour. Des cellules précurseuses oligodendrogiales résidentes sont répandues dans tout le SNC et se différencient en oligodendrocytes qui pourraient remyéliniser en partie les axones endommagés après une poussée.

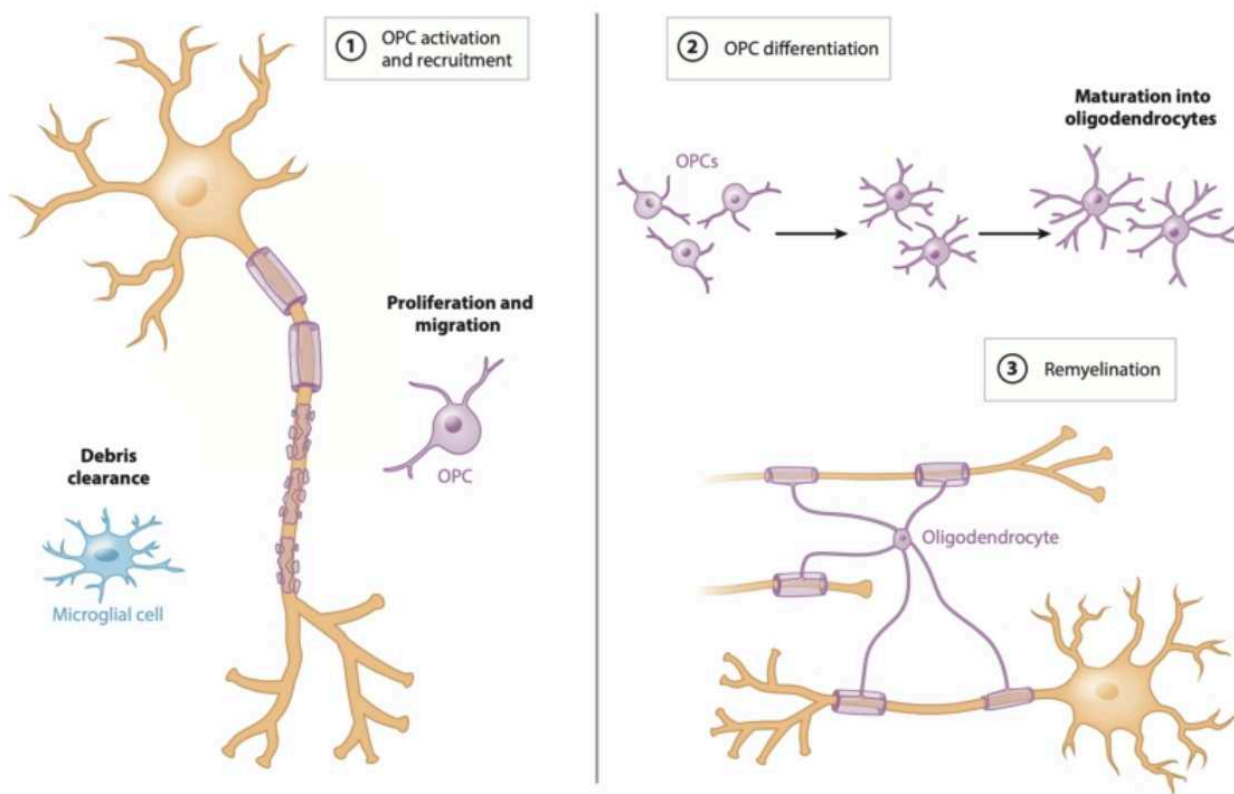


Figure 19 : Action des oligodendrocytes sur la remyélinisation (55)

Contrairement aux modèles murins, où la remyélinisation est rapide, étendue et permet une récupération fonctionnelle, la remyélinisation chez l'homme est très variable. Les patients atteints de SEP qui ont une meilleure capacité de remyélinisation ont souvent des niveaux d'invalidité plus faibles. La remyélinisation ralentit la progression de l'invalidité en protégeant les axones (3).

La matière grise se remyélinise plus rapidement que la matière blanche grâce à des taux plus faibles d'inhibiteurs de la remyélinisation et à une différence d'activité des cellules immunitaires innées. La remyélinisation peut aussi être ralentie quand la réponse phagocytaire ne parvient pas à éliminer complètement les débris de myéline. Les cellules immunitaires peuvent également produire des facteurs de croissance favorisant le recrutement et la différenciation des précurseurs d'oligodendrocytes.

L'âge est un facteur prédictif capital dans l'étude de la remyélinisation chez les patients atteints de SEP. C'est le meilleur facteur de progression. C'est en partie lié à la capacité des phagocytes à éliminer les débris de myéline qui s'altère avec le temps. (3)

Il existe d'autres mécanismes qui permettent de restaurer la conduction nerveuse altérée par la démyélinisation : les canaux sodiques voltages dépendants normalement regroupés au niveau des nœuds de Ranvier peuvent se développer et se retrouver tout le long de l'axone. On observe aussi une remyélinisation au niveau de ces canaux sodiques. La nouvelle gaine est moins épaisse et plus courte, mais elle permet de retrouver une conduction nerveuse rapide et la rémission clinique dans certains cas. (69)

L'induction d'une remyélinisation pourrait améliorer la prise en charge médicale. Des facteurs de croissance qui agissent sur la prolifération, la survie ou la maturation des cellules myélinisantes, des antagonistes de molécules inhibitrices de la formation de la gaine de myéline ou des modulateurs de canaux ioniques sont actuellement étudiés (70).

3. Thérapeutique actuelle de la sclérose en plaques

TRAITEMENT DE LA POUSSÉE

La prise en charge des poussées est un enjeu majeur : 70 % des patients gardent des séquelles après une poussée. Le traitement des poussées associe principalement repos et corticoïdes.

A. Les corticoïdes

Les corticoïdes sont administrés par voie intra-veineuse (IV). Une poussée est traitée par 1g de méthylprednisolone (MP) par jour en bolus, sur une durée de 3 à 5 jours. Les corticoïdes agissent sur la poussée en diminuant l'inflammation et donc la durée et l'intensité des symptômes. (3)

L'administration de corticoïdes n'augmente pas la rémission après une poussée. Une poussée n'est pas traitée systématiquement si elle est peu symptomatique ou de courte durée.

Un relais par corticothérapie orale n'est pas recommandée car l'efficacité n'est pas démontrée et les effets indésirables associés sont importants (3) : « Les effets secondaires fréquents sont l'amincissement de la peau avec des vergetures et des ecchymoses,

l'hypertension artérielle et l'augmentation de la glycémie, la cataracte, l'arrondissement du visage (visage lunaire) et de l'abdomen, l'amincissement des bras et des jambes, la diminution de la capacité de cicatrisation des plaies, la perte de calcium osseux (pouvant causer l'ostéoporose), la faim, la prise de poids et les problèmes psychiques. » (71)

B. La plasmaphérèse

Même si c'est relativement rare dans la SEP, les poussées peuvent être cortico- résistantes et le traitement par MP ne permet pas d'améliorer les symptômes et la durée de la poussée. Dans ce cas, on peut utiliser les échanges plasmatiques en seconde intention. L'objectif est de retirer du plasma les substances nocives pour la myéline : « La plasmaphérèse désigne le processus de séparation du plasma et du sang, soit par centrifugation ou par filtration. Un séparateur de cellules sanguines extrait le plasma du patient et réinjecte les globules rouges et les plaquettes dans le plasma ou un liquide de substitution. » (72).

Le plasma contient les produits des cellules inflammatoires activées qui seront par ce procédé retirées du sang du patient. Ce procédé peut être effectué jusqu'à cinq à sept fois, chaque échange espacé de 48h. (73)

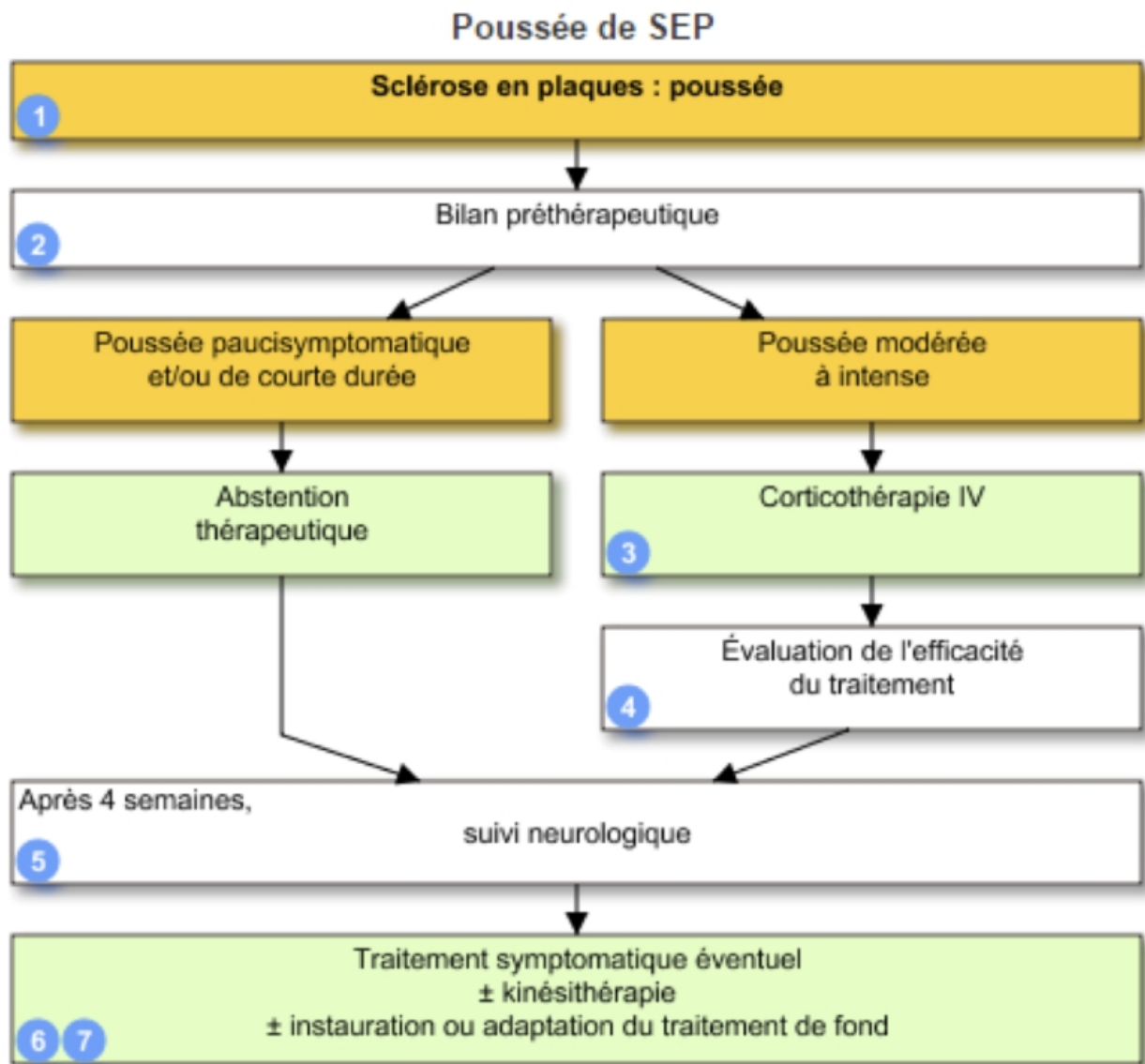


Figure 20 : Recommandations thérapeutiques dans le traitement des poussées de la SEP (74)

4. Traitements de fond

LES TRAITEMENTS IMMUNOMODULATEURS

A. Interférons bêta (Betaferon®, Avonex®, Rebif®, Plegridy®)

En France, il existe plusieurs spécialités d'interférons β 1a, à savoir l'Avonex®, le Rebif® et le Plegridy, ainsi qu'une spécialité d'interférons β 1b : le Betaferon®.

Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action n'est pas parfaitement connu à l'heure actuelle. Ils limitent l'activation des lymphocytes T et leur passage dans le SNC en réduisant l'adhésion à l'endothélium vasculaire et la perméabilité de la BHE. Ils ont une activité anti-inflammatoire en diminuant la production de TNF- α et d'IL1 inhibant à leur tour la production d'IL12. Ils vont également augmenter la production des cytokines anti-inflammatoires comme IL-4. Les interférons modifient donc la balance entre les lymphocytes T régulateurs et les lymphocytes T effecteurs. (76-77-78-79)

Indication et prescription :

« Bétaféron® est utilisé dans le traitement de la SEP-R (caractérisée par au moins deux poussées au cours des deux années précédentes sans progression régulière entre les poussées), ceux ayant eu une seule poussée de SEP et considérés comme ayant un risque élevé de développer la maladie, ou avec une SEP-SP. » (80) Tous les IFN- β sont prescrits dans le traitement des SEP-R. L'Extavia® possède les mêmes indications que le Bétaféron®. L'Avonex® est aussi indiqué chez les patients ayant eu une seule poussée de SEP ainsi que la SEP-R.

Ce sont des médicaments d'exception. Leur prescription initiale ainsi que leur renouvellement se font par les neurologues. Une surveillance particulière pendant le traitement est nécessaire (NFS et bilan hépatique).

Posologies et mode d'administration :

	Bétaféron [®] , Extavia [®] Interféron bêta-1b	Avonex [®] Interféron-bêta-1a	Rebif [®] Interféron-bêta-1a	Copaxone [®] Acétate de glatiramère
Séquence d'acides aminés	Interféron-bêta avec substitution d'une sérine par une cystéine	Interféron naturel	Interféron naturel	
Posologie	250 μ g 8 MUI	30 μ g 6 MUI	22 et 44 μ g 6 et 12 MUI	20 mg
Voie d'administration	Sous-cutanée	Intramusculaire	Sous-cutanée	Sous-cutanée
Fréquence	Tous les 2 jours	1 fois/semaine	3 fois/semaine	1 fois/jour

Effets secondaires :

Les IFN- β peuvent induire un syndrome pseudo-grippal pouvant être prévenu par la prise de paracétamol avant l'injection, une réaction cutanée au site d'injection (rougeurs, ecchymoses et nécrose). Ces effets sont fréquemment rapportés par les patients les trois premiers mois de traitement et s'atténuent ensuite. Des épisodes dépressifs peuvent être majorés pendant le traitement ainsi qu'une élévation des enzymes hépatiques.

Contre-indications :

- Insuffisance hépatique grave ;
- Dépression grave ou idées suicidaires ;
- Hypersensibilité à l'interféron β naturel ou recombinant, à l'albumine humaine, ou à l'un des excipients.

B. Acétate de glatiramère (Copaxone ®)

Mécanisme d'action :

L'acétate de glatiramère est un analogue polypeptidique de la protéine basique de la myéline. Il agit en périphérie car il ne passe pas la BHE. Il s'oppose à la présentation de l'antigène en se fixant sur les CPA et favorise la différenciation de lymphocytes Th2 anti-inflammatoires au détriment des Th1 pro-inflammatoires. (81-82)

Indication et prescription :

Il est indiqué chez les patients atteints de SEP-R ayant eu au moins 2 poussées au cours des 2 années précédentes. En revanche, il n'a pas été démontré que le traitement diminue la durée ou la gravité des poussées, ni la progression du handicap.

Posologies et modes d'administration : La posologie recommandée chez l'adulte est de 20 mg d'acétate de glatiramère, soit une seringue pré remplie de 1 ml, administrée par voie SC une fois par jour dans le bras, la cuisse ou le ventre en variant les sites d'injection. Il existe une solution à 40 mg/ml à administrer 3 fois par semaine, avec un intervalle d'au moins 48 heures entre chaque injection.

Effets indésirables :

Les réactions au site d'injection sont les effets indésirables les plus fréquents. Le traitement peut induire de l'anxiété, une dépression, des maux de tête et des infections respiratoires, ainsi que des réactions systémiques à type d'oppression thoracique, asthénie, douleur.

C. Diméthylfumarate (Tecfidera®)

Les dérivés Fumarates sont classés parmi les immunomodulateurs même s'ils sont potentiellement responsables de lymphopénies.

Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action est en partie inconnu. Il possède une action anti-inflammatoire via la production de cytokines et une action immunomodulatrice par la baisse du nombre de lymphocytes. Son action semble être médiée par l'activation de la voie transcriptionnelle du facteur nucléaire NRF2 (83-84).

Indication et prescription :

Il est indiqué dans le traitement de la SEP-R.

Posologie et mode d'administration :

La dose initiale est de 120 mg deux fois par jour. Après sept jours de traitement, la dose est augmentée à 240 mg deux fois par jour. On recommande une prise au moment des repas pour limiter le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux.

Effets indésirables :

Les effets indésirables les plus fréquents sont les rougeurs du visage, bouffées de chaleur, diarrhées, nausées, douleurs abdominales, cétonurie. On peut observer une élévation modérée des transaminases, des protéinurie, albuminurie et des troubles hématologiques comme une diminution des lymphocytes. Il ne doit pas être prescrit aux patients avec une lymphopénie sévère (lymphocytes $< 0,5 \times 10^9/L$) en raison de l'augmentation du risque de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) (un cas a été rapporté en 2014). (3)

Contre-indications :

- LEMP
- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

Un hémogramme doit être réalisé avant et pendant le traitement pour prévenir le risque de lymphopénie, ainsi que des analyses biologiques (NFS-plaquettes tous les 3 mois, créatininémie à 3-6 mois puis tous les 6 à 12 mois et ALAT/ASAT/bilirubine en fonction des symptômes.

LES TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS

A. Teriflunomide (Aubagio®)

Mécanisme d'action :

Le tériflunomide inhibe de manière sélective et réversible la dihydro-orotate déshydrogénase et bloque la synthèse de la pyrimidine. Le mécanisme n'est pas complètement élucidé mais il implique la réduction de la prolifération des lymphocytes B et T activés. (84-85-86)

Indication et prescription :

Il est indiqué dans le traitement des SEP-R chez l'adulte.

Posologies et modes d'administration :

Une prise quotidienne d'un comprimé de 14 mg, indépendamment des repas.

Effets indésirables :

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont les céphalées, diarrhées, rhino-pharyngites, augmentation des transaminases, nausées, et l'alopecie.

Contre-indications :

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients ;
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de la classification de Child-Pugh) ;
- Grossesse ou femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyen de contraception fiable pendant le traitement, allaitement ;
- Immunodépression sévère (ex : SIDA) ;
- Insuffisance médullaire ou anémie, leucopénie, neutropénie ou thrombopénie ;
- Infection active sévère non résolue ;
- Insuffisance rénale sévère (patient dialysé) ;
- Hypoprotéinémie sévère (syndrome néphrotique).

Surveillance et précaution d'emploi :

Avant de débuter le traitement, il faut vérifier la pression artérielle, réaliser une NFS complète avec formule leucocytaire et numération plaquettaire ainsi que vérifier les taux d'enzymes hépatiques. Les analyses biologiques hépatiques sont maintenues toutes les deux semaines pendant les six premiers mois et régulièrement ensuite. En cas de suspicion d'atteinte hépatique, le traitement est interrompu.

B. Natalizumab (Tysabri®)

« Le natalizumab est le premier anticorps monoclonal indiqué dans le traitement des formes rémittentes actives de la sclérose en plaques. » (87)

Mécanisme d'action :

C'est un anticorps monoclonal qui se lie à l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ exprimée à la surface des leucocytes pour empêcher sa liaison avec VCAM-1. Il diminue donc le passage des lymphocytes T activés à travers la BHE (88-89).

Indication et prescription :

Le natalizumab est prescrit chez les patients ayant une forme très active de la maladie malgré un traitement par interféron bêta ou une SEP-R sévère et d'évolution rapide – c'est-à-dire se caractérisant par au moins 2 poussées au cours d'une année, associées à des lésions sur l'IRM.

Posologie et modes d'administration :

La solution à 300 mg est administrée en perfusion intraveineuse une fois toutes les 4 semaines pendant environ une heure. La seringue dosée à 150 mg est utilisée par voie sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou la partie supérieure du bras, la deuxième dose doit être administrée dans les 30 minutes qui suivent la première injection et à plus de 3 cm du premier site d'injection.

Effets indésirables :

Le natalizumab est associé à un risque accru de LEMP ainsi que d'autres infections opportunistes. Des troubles hépatiques graves et des cas de thrombocytopénie ont été rapportés.

Contre-indications :

- LEMP ;
- Risque accru d'infections opportunistes (immunodépression) ;
- Association avec d'autres traitements de fond ;
- Cancers en évolution, sauf carcinomes cutanés ;

C. Fingolimod (Gilenya®)

Mécanisme d'action :

La S1P est un médiateur lipidique endogène exprimé sur les lymphocytes T et B. Elle joue un rôle dans le passage des lymphocytes dans la circulation vers les sites d'inflammation depuis les organes lymphoïdes secondaires. En cas de reconnaissance antigénique, il y a une diminution d'expression du récepteur S1P1 pour induire la séquestration des lymphocytes dans le ganglion, ce qui permet une modulation de l'inflammation. A la fin de la phase de prolifération des lymphocytes, la réexpression du récepteur S1P1 leur permet de quitter les ganglions lymphatiques. (90)

Le fingolimod est un modulateur des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate (S1P) de type 1 présents sur les lymphocytes. Il traverse facilement la BHE pour agir dans le SNC. Il provoque la séquestration des lymphocytes dans les ganglions lymphatiques (91-92).

Indication et prescription :

Le fingolimod est indiqué dans les formes très actives de SEP-R malgré un traitement par interféron bêta chez les adultes et l'enfant de plus de dix ans. Il est également prescrit chez les patients atteints de SEP-R grave d'évolution rapide, se caractérisant par au moins 2 poussées au cours d'une année, associées à des lésions sur l'IRM.

Posologies et modes d'administration :

La posologie recommandée est d'une gélule de 0,5 mg par voie orale une fois par jour, au cours ou en dehors des repas.

Effets indésirables :

Les effets indésirables les plus fréquents sont les céphalées, l'augmentation des enzymes hépatiques, la diarrhée, la toux, la grippe, la sinusite et les maux de dos. Il peut également provoquer des bradycardies, un œdème maculaire et une hypertension artérielle.

Contre-indications :

- Patients ayant un risque accru d'infections (patient immunodéprimé) ;
- Infections chroniques actives (hépatite, tuberculose) ;
- Cancers en évolution ;
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) ;
- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

- Infarctus du myocarde, angine de poitrine instable, accident vasculaire cérébral ou insuffisance cardiaque grave dans les 6 derniers mois ; troubles du rythme cardiaque graves nécessitant un traitement antiarythmique ; bloc auroculoventriculaire grave ;
- Femme en âge de procréer sans contraception efficace ; grossesse.

D. Cladribine (Mavenclad®)

Mécanisme d'action :

La cladribine s'accumule dans les cellules et cible sélectivement les lymphocytes, en particulier les lymphocytes T nocifs. Elle interfère avec la synthèse de leur ADN pour entraîner une déplétion de ces cellules et diminuer l'activité inflammatoire. (93-94)

Indication et prescription :

La cladribine est indiquée chez les adultes dans le traitement des formes très actives de SEP-R.

Posologie et mode d'administration :

Le traitement par la cladribine se fait en 2 séries de 4 ou 5 jours de traitement à 1 mois d'intervalle à répéter un an plus tard. Il peut être pris indifféremment des repas.

Effets indésirables :

Les plus fréquents sont une baisse des lymphocytes, parfois importante, qui augmente le risque d'infection, l'apparition d'herpès buccal et de zona, éruption cutanée, chute de cheveux. Une atteinte hépatique est possible.

Contre-indications :

- Infection chronique active (tuberculose ou hépatite, VIH) ;
- Patients immunodéprimés ;
- Cancer en évolution ;
- Insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 60 mL/min) ;
- Grossesse et allaitement.

E. Mitoxantrone

C'est un antinéoplasique cytostatique de la famille des anthracène-diones.

Mécanisme d'action :

Le mitoxantrone est un agent intercalant de l'ADN et un inhibiteur de la topoisomérase II. Il perturbe la réplication, la transcription et la réparation de l'ADN. Son action sur la topoisomérase provoque l'accumulation des cassures des doubles brins et l'apoptose de la cellule. Il a une action sur les lymphocytes T, B et les macrophages. (95-96)

Indication et prescription :

Le mitoxantrone est indiqué dans les formes agressives de SEP-R ou SEP-SP. En raison d'effets indésirables potentiellement graves, son utilisation est très restreinte aujourd'hui. Il est prescrit en dernier recours lorsque les autres thérapies sont inefficaces ou contre-indiquées.

Posologie et mode d'administration :

La dose recommandée de mitoxantrone est de 12 mg/m² de surface corporelle tous les 1-3 mois. La dose cumulée maximale sur la vie entière ne doit pas dépasser 72 mg/m².L

Effets secondaires :

Les effets secondaires peuvent être graves et mettre en jeu le pronostic vital du patient : risque d'insuffisance cardiaque et de toxicité hématologique (risque de leucémie aiguë estimé à 1 ou 2 cas pour 1000 patients traités, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie), des nausées et vomissements, et une alopécie.

L'ANSM recommande une surveillance particulière pendant et après l'instauration du traitement : une NFS et des mesures du taux de plaquettes devront être prescrites avant et pendant le traitement. Un suivi hématologique et clinique est nécessaire tous les trois mois et pendant 5 ans après l'arrêt du traitement car il y a un risque de Leucémie Myéloïde Aiguë. La fraction d'éjection ventriculaire gauche doit être contrôlée avant le début du traitement et jusqu'à 5 ans après la fin du traitement. Les femmes en âge de procréer doivent présenter un test de grossesse négatif avant chaque dose, et utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant 8 mois après la fin du traitement.

F. Cyclophosphamide (Endoxan®)

Le cyclophosphamide est un agent alkylant appartenant à la famille des moutardes azotées qui forme des liaisons covalentes au niveau de l'ADN. Il inhibe la transcription et la réplication de l'ADN aboutissant à une destruction cellulaire (97-98).

Le traitement peut entraîner une baisse du nombre des globules blancs favorisant les infections, elle est maximale entre le 7^e et le 14^e jour après la perfusion et spontanément réversible vers le 21^e jour. Il peut provoquer des nausées, vomissements, stomatites, saignements urinaires, un risque d'arrêt définitif des règles chez la femme et une diminution de la fertilité chez l'homme ainsi qu'une perte de cheveux réversible.

G. Methotrexate

C'est un antimétabolite qui inhibe la dihydrofolate réductase. C'est un antagoniste de la synthèse de l'acide folique, indispensable au métabolisme des purines. Le methotrexate inhibe ainsi la synthèse de l'ADN (99).

Avant l'instauration du traitement, on préconise un bilan hématologique (NFS, numération plaquettaire, dosage des enzymes hépatiques et de la bilirubine, de l'albumine sérique), une radiographie du thorax et des tests de la fonction rénale. Dans certains cas, la tuberculose et les hépatites B et C doivent être écartées.

LES TRAITEMENTS CIBLANT LES LYMPHOCYTES

A. Ocrelizumab (Ocrevus®)²

Mécanisme d'action :

C'est un anticorps monoclonal humanisé qui cible sélectivement CD20. Le CD20 est une protéine présente sur les lymphocytes pré-B, les lymphocytes B matures et les lymphocytes B mémoires mais pas les cellules-souches lymphoïdes et les plasmocytes. Il induit une déplétion des lymphocytes B et réduit l'inflammation dans le SNC. (100)

Indication et prescription :

Il est prescrit chez des patients adultes atteints de formes actives de SEP-R, SEP-PP.

Contre-indications :

- Hypersensibilité à l'ocrelizumab ou à l'un des excipients ;
- Infection active ;
- Patients immunodéprimés
- Affections malignes évolutives connues

B. Ofatumumab (Kesimpta®)

Mécanisme d'action :

Il cible spécifiquement l'antigène CD20. Il induit la déplétion des cellules B par Cytotoxicité dépendante du complément (CDC) et Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Cette déplétion des lymphocytes B permet de réduire l'inflammation et l'activité auto-immune dans la SEP.

Indication et prescription :

Kesimpta est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de SEP-R et SEP-SP.

Posologie et mode d'administration :

Le schéma posologique comporte deux phases : une phase d'initiation à 20 mg en sous-cutané à Jours 1, 7 et 14 et une phase d'entretien à 20 mg une fois par mois. Il est administré en sous-cutané dans la cuisse, l'abdomen ou l'arrière du bras (101-102).

Effets indésirables :

Les effets indésirables les plus fréquents sont les infections des voies respiratoires supérieures, comme les rhinopharyngites ou les sinusites, ainsi que les réactions au site d'injection. On peut observer des réactions systémiques comme de la fièvre, des céphalées, des frissons, une fatigue passagère ou des nausées notamment lors des premières doses. Des infections virales, telles que l'herpès ou le zona, ont été observées chez certains patients, en lien avec l'effet immunosuppresseur du médicament.

La diminution des lymphocytes B circulants peut s'accompagner d'une réduction des immunoglobulines, exposant à un risque infectieux accru à long terme.

Contre-indications :

- Hypersensibilité ;
- Infection active sévère ;
- Grossesse et allaitement

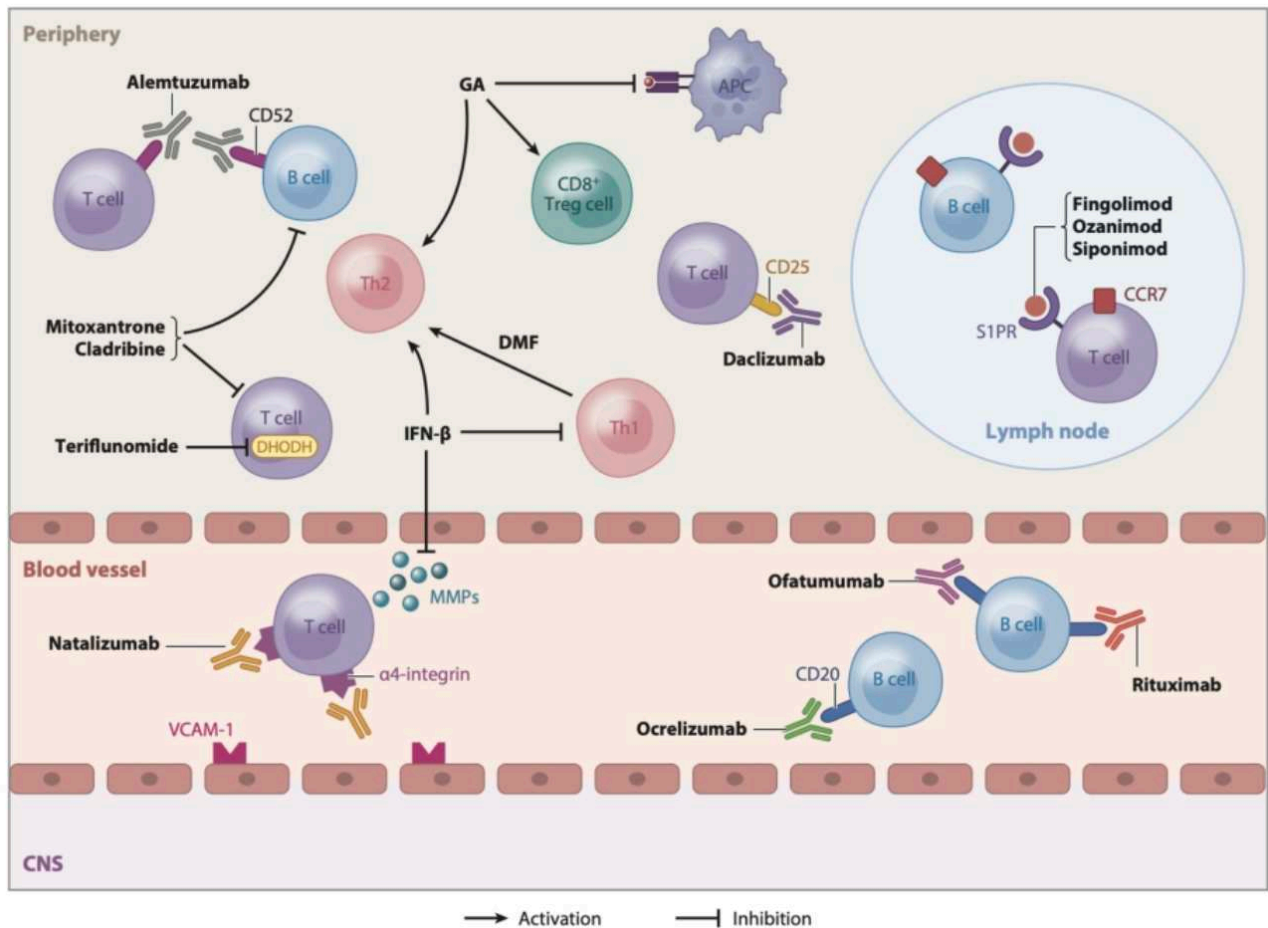


Figure 21 : thérapies de la SEP et leurs cibles (103)

5. Stratégie thérapeutique

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DANS LA SEP-R

Traitements de première intention :

- les interférons bêta (AVONEX, REBIF, BETAFERON) ;
- l'acétate de glatiramère (COPAXONE) ;
- le tériflunomide (AUBAGIO) ;
- le diméthylfumarate (TECFIDERA) ;
- le diroximel fumarate (VUMERITY) ;
- l'ozanimod (ZEPOSIA) ou le ponesimod (PONVORY).

L'ocrelizumab (OCREVUS) et l'ofatumumab (KESIMPTA) sont prescrits en première intention dans la SEP-R active.

Le natalizumab et le fingolimod sont prescrits en première intention dans la SEP-R d'emblée sévère et d'évolution rapide.

Traitements de deuxième intention :

- le fingolimod (GILENYA) ;
- le natalizumab (TYSABRI) ;
- l'ocrelizumab (OCREVUS) ;
- l'ofatumumab (KESIMPTA).

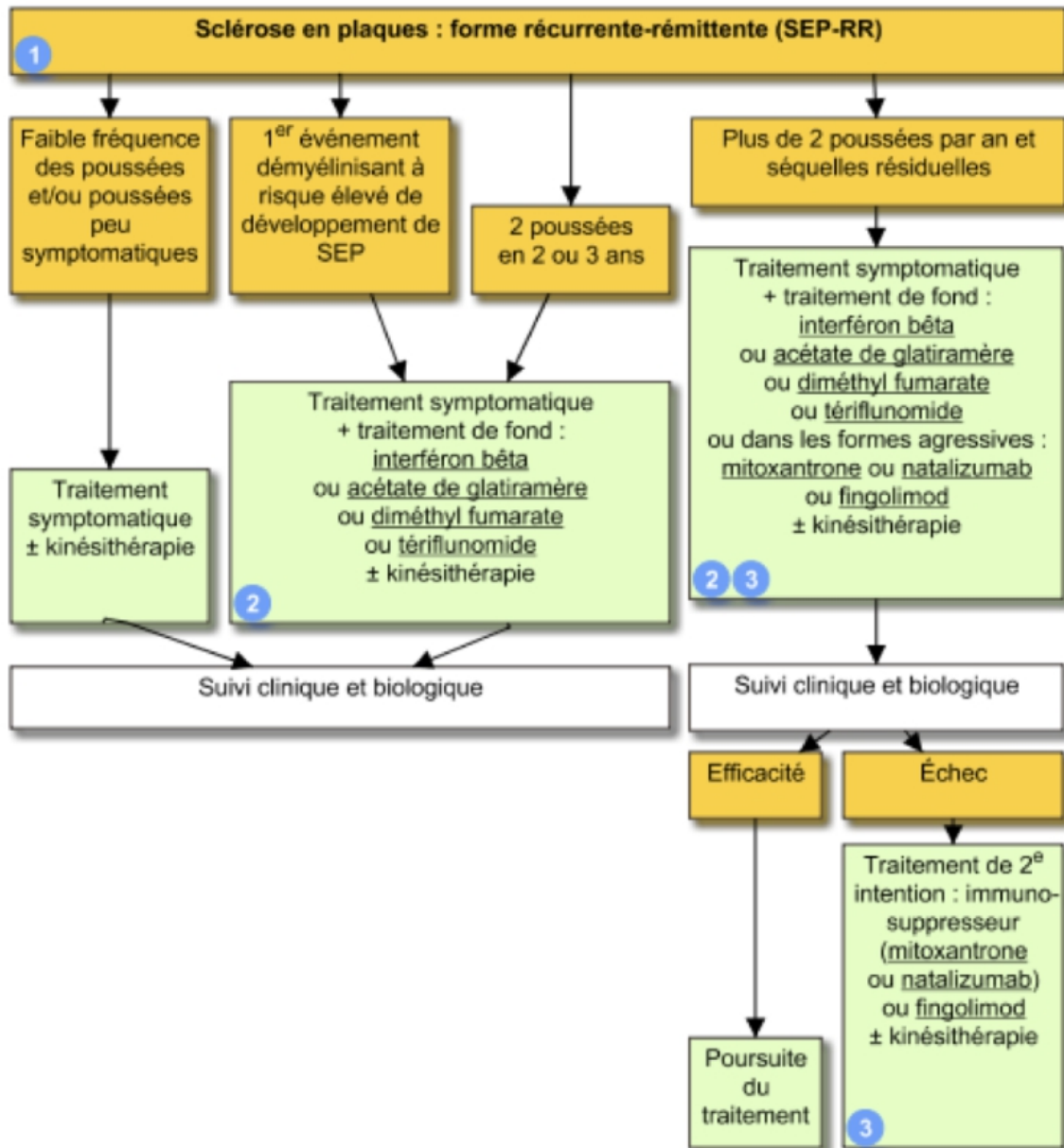


Figure 22: Recommandations thérapeutiques pour les traitements de fond des SEP-R (104)

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DANS LA SEP-PP

- l'ocrelizumab est prescrit en première intention ;
- le natalizumab, le fingolimod, le teriflunomide, l'interféron bêta, l'acétate de glatiramère
- ou la mitoxantrone peuvent être utilisés hors-AMM ;
- les immunosuppresseurs comme le mycophénolate-mofétil, le cyclophosphamide l'azathioprine, le methotrexate, le rituximab peuvent également être prescrits hors AMM.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DANS LA SEP-SP :

- les interférons β -1b (BETAFERON et EXTAVIA) sont prescrits en première intention ;
- des médicaments indiqués de façon non spécifique dans les SEP-R tels que l'interféron β -1a, l'ocrelizumab, la cladribine, la mitoxantrone, le rituximab ou encore le cyclophosphamide peuvent être prescrits en seconde intention.

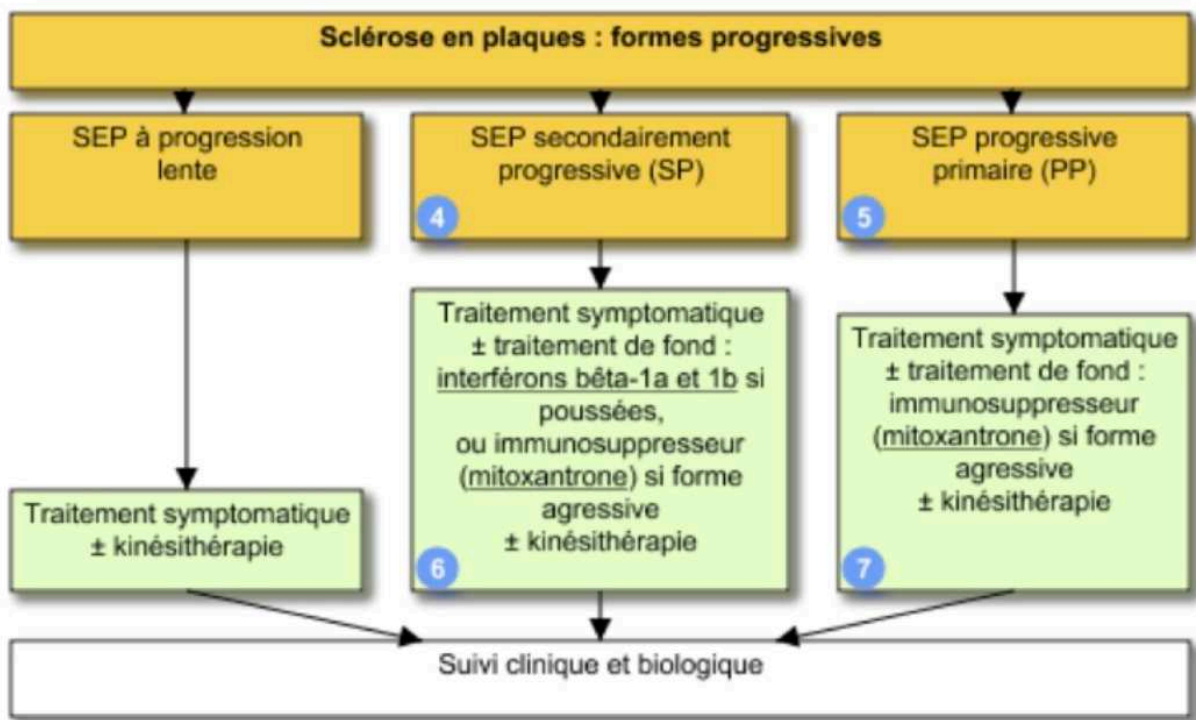


Figure 23 : Recommandations thérapeutiques pour les traitements de fond des formes progressives (104)

6. Rôle du pharmacien dans la prise en charge de la sclérose en plaques

La complexité de la prise en charge de la SEP repose non seulement sur la diversité des formes cliniques, mais aussi sur la multiplicité des traitements disponibles et la nécessité d'un suivi rigoureux et pluridisciplinaire. Dans ce contexte, le pharmacien d'officine et hospitalier occupe une place stratégique, tant pour le bon usage des traitements que pour le soutien au patient dans son parcours de soins.

Dès l'annonce du diagnostic, le pharmacien peut accompagner le patient en lui apportant des informations claires, adaptées et vérifiées sur la maladie et les traitements prescrits. Cette mission d'information est essentielle pour améliorer l'adhésion du patient au traitement.

Le pharmacien peut intervenir dans l'explication du mécanisme d'action des traitements de fond, la prévention et la gestion des effets indésirables. Il doit veiller à la compréhension des modalités d'administration : voie d'administration, fréquence, conservation, gestion des dispositifs médicaux (stylos injecteurs, seringues, etc.).

Le début d'un traitement de fond représente une étape critique dans la prise en charge de la SEP. Le pharmacien joue un rôle clé lors de la première délivrance, en particulier pour les traitements oraux ou injectables nécessitant une surveillance étroite. Il vérifie la bonne compréhension de l'ordonnance, l'absence d'interactions médicamenteuses ou de contre-indications éventuelles.

Il peut proposer un entretien pharmaceutique personnalisé afin de renforcer l'adhésion au traitement, évaluer les représentations du patient, et anticiper les difficultés. Ce rôle de proximité est essentiel, notamment en dehors des consultations médicales, qui peuvent être espacées.

Le pharmacien assure le suivi de l'observance : la prise du traitement, les oublis, les effets secondaires ou les changements dans la routine du patient. Il peut orienter le patient vers d'autres professionnels de santé si nécessaire (psychologue, kinésithérapeute, neurologue) et le mettre en lien avec des associations de patients (ex. : AFSEP, Ligue Française contre la SEP).

Le pharmacien contribue à la pharmacovigilance en signalant tout effet indésirable suspecté auprès des centres de pharmacovigilance. Il joue également un rôle dans la matériovigilance, en cas de problème avec les dispositifs médicaux utilisés pour l'administration des traitements.

En tant qu'interlocuteur régulier, il peut détecter des signes de rechute ou d'intolérance au traitement, et alerter le médecin traitant ou le neurologue. Ce rôle de sentinelle est fondamental dans une pathologie chronique et complexe comme la SEP.

Le pharmacien participe à la coordination des soins, notamment entre la ville et l'hôpital, en s'assurant de la continuité de l'approvisionnement en médicaments, du respect des schémas thérapeutiques, et en relayant les consignes des spécialistes.

Le pharmacien peut former le patient ou ses aidants à l'utilisation des traitements injectables, expliquer les règles de conservation, et proposer des solutions pour la gestion des déchets (collecte de seringues).

Les traitements oraux peuvent également entraîner des effets secondaires sérieux nécessitant une surveillance biologique (hépatique, hématologique).

Les biothérapies sont souvent administrées en milieu hospitalier, mais le pharmacien peut intervenir dans le suivi, l'observance et la gestion des effets secondaires.

La prise en charge de la sclérose en plaques repose sur une approche globale, centrée sur le patient. Le pharmacien, en tant que professionnel de santé de proximité, s'impose aujourd'hui comme un acteur incontournable dans le suivi de cette pathologie chronique. Il peut contribuer activement à l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de SEP, en s'intégrant dans le parcours de soin du patient.

Partie 3 : L'ocrelizumab dans le traitement de la SEP

1. Structure et mécanisme d'action

LES IMMUNOGLOBULINES

Pendant la réponse immunitaire adaptative humorale, les plasmocytes sécrètent des immunoglobulines (Ig). Ces glycoprotéines sont produites en réponse à la détection d'un antigène du non-soi. Les anticorps se lient alors spécifiquement à un antigène pour former un complexe immun. Les anticorps ont deux propriétés : ils lient spécifiquement un antigène donné et participent à une ou plusieurs fonctions effectrices telles que l'activation du complément, l'opsonisation. (106)

Une immunoglobuline (150 kDa) est composée de 2 chaînes peptidiques légères (L) et de 2 chaînes lourdes (H).

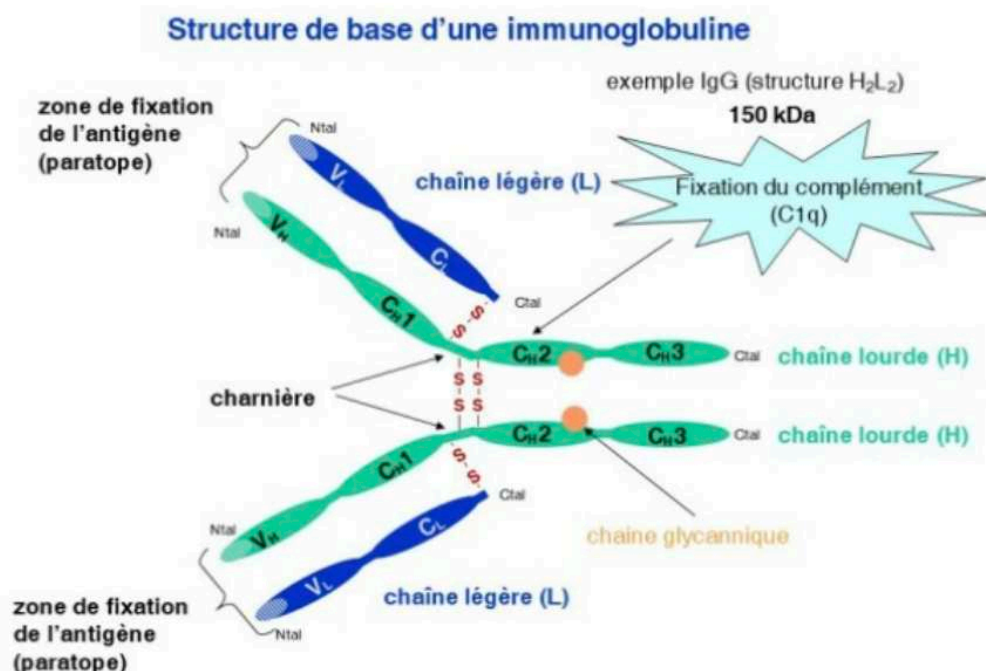


Figure 23 : structure d'une immunoglobuline (106)

Les anticorps (AC) interviennent dans 5 fonctions différentes :

- La neutralisation : les anticorps permettent de neutraliser les agents du « non-soi ».
- L'opsonisation : à la suite de la formation du complexe immun, le fragment Fc des anticorps est reconnu par des récepteurs spécifiques de la région Fc présents sur les cellules phagocytaires.
- L'activation du complément : le système du complément est un ensemble d'une vingtaine de protéines plasmatiques. Il agit par une cascade d'activation pour former le complexe d'attaque membranaire qui a une action cytolytique sur la cellule cible.
- La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) : l'anticorps se fixe sur l'antigène, puis via le Fc de l'anticorps, il existe une interaction avec les cellules effectrices qui permettent la lyse de la cellule.
- L'activation des mastocytes, éosinophiles, basophiles. (106)

Il existe différents types d'anticorps utilisés en thérapeutique :

- Les anticorps murins (suffixe -omab) sont produits chez la souris. Le défaut de ces anticorps est la production d'anticorps humains anti-souris (HAMA) quand ils sont utilisés comme agent thérapeutique chez l'homme. Leur utilisation est limitée.
- Les anticorps chimériques (suffixe -ximab) sont humains à 75 %. Les parties constantes des chaînes lourdes et légères (CH et CL) d'anticorps humain sont greffées sur les parties variables respectives (VH et VL) d'un anticorps murin.
- Les anticorps humanisés (suffixe -zumab) sont humains à 90 %. Des parties hypervariables (CDR) d'un anticorps murin sont greffées sur une immunoglobuline humaine.
- Les anticorps humains (suffixe -umab) sont humains à 100 %. (106)

LE CD20

Il existe deux types d'AC anti-CD20, les types I (comme l'ocrelizumab, le rituximab, et l'ofatumumab) et le type II (tels que l'obinutuzumab, et le tositumomab). Les AC monoclonaux type I provoquent une translocation du CD20 par les radeaux lipidiques membranaires, à l'origine de l'activation du complément. Les AC monoclonaux de type II sont à l'origine d'une toxicité directe sur la cellule après liaison (107-108).

La molécule CD20 est une phosphoprotéine glycosylée activée présente sur la surface des lymphocytes B. Elle régule les lymphocytes B en contrôlant leur prolifération et leur

différenciation en plasmocytes. Il permet également l'activation des cellules B pendant une réponse immunitaire.

On retrouve le CD20 avec des concentrations croissantes de pré-lymphocytes B jusqu'aux lymphocytes B naïfs et mémoires. En revanche, le CD20 n'est pas exprimé sur les cellules-souches, les pro-lymphocytes B ou les plasmocytes différenciés.

MÉCANISME D'ACTION

L'ocrelizumab est un AC humanisé recombinant qui cible l'antigène CD20 à la surface des lymphocytes B. Il se lie à la grande boucle extracellulaire du CD20 avec une affinité élevée. Il baisse le nombre de lymphocytes B exprimant CD20 en préservant la capacité de reconstitution des lymphocytes B. L'ocrelizumab n'a donc pas d'influence sur l'efficacité de l'immunité humorale (109).

C'est un anticorps monoclonal anti-CD20 de deuxième génération qui se lie à un épitope différent du rituximab. Il est doté d'une queue IgG1 humanisée. In vitro, l'ocrelizumab provoque une augmentation des effets cytotoxiques à médiation cellulaire dépendants des anticorps et une réduction des effets cytotoxiques dépendants du complément. Cela signifie qu'il pourrait moduler la réponse pathogène in vivo plus efficacement que le rituximab (108).

En effet, il devrait être moins immunogène en comparaison au rituximab. Les perfusions répétées induisent moins d'anticorps antihumains (AHA), et il pourrait donc avoir un profil bénéfice-risque plus favorable.

Le mécanisme exact reste inconnu, mais trois mécanismes d'action différents ont été suggérés :

- La cytotoxicité dépendante du complément : formation de pores dans la membrane cellulaire qui provoque la dégradation de la membrane cellulaire et donc la lyse cellulaire.
- La cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps impliquant des macrophages, des cellules tueuses naturelles et des lymphocytes T cytotoxiques qui agissent ensemble pour provoquer la destruction cellulaire.
- L'apoptose, qui se produit par la membrane de réticulation CD20 à la surface de la cellule cible.

INDICATION ET PRESCRIPTION

Les indications varient entre l'Europe et les Etats-Unis. En Europe, l'ocrelizumab est indiqué pour le traitement des adultes atteints de SEP-R avec une activité définie selon des critères cliniques ou d'imagerie, ou SEP-PP avec une activité inflammatoire visible à

l'imagerie. Aux Etats-Unis, le médicament est indiqué pour un spectre plus large de formes de la maladie, puisqu'il est utilisé pour traiter SEP-R, y compris le syndrome clinique isolé et les SEP-SP et SEP-PP.

Les recommandations de dosage et les intervalles sont en revanche identiques, même si les temps d'administration sont plus courts en Europe : 600 mg par voie intraveineuse deux fois par an, avec la première dose divisée en deux injections de 300 mg à quinze jours d'intervalle pendant environ 2,5 heures chacune ($\geq 2,5$ heures aux États-Unis), puis une injection unique pour les doses suivantes en 3,5 heures environ ($\geq 3,5$ heures aux États-Unis). (109-110)

Des études sont néanmoins en cours pour évaluer si une dose plus importante toutes les 24 semaines pourrait être plus efficace que l'intervalle actuel, et les résultats pourraient faire évoluer la prescription du médicament. Les analyses post-hoc des paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques dans les essais de phases 2 et 3 suggèrent en effet qu'une exposition à des doses plus importantes d'ocrelizumab induiraient une meilleure déplétion des lymphocytes B auto-immuns et diminueraient le risque de progression de l'invalidité sans pour autant augmenter les effets secondaires du traitement (109).

PHARMACOCINÉTIQUE

Il faut deux semaines de temps après l'injection pour que les taux de lymphocytes B exprimant CD20 atteignent un niveau négligeable. Le temps moyen de reconstitution des taux de lymphocytes B est de 72 semaines après l'arrêt du traitement (108).

La demi-vie est de 26 jours. Le volume central de distribution estimé est de 2,78 L et le volume périphérique de 2,68 L. (108)

L'élimination du médicament se fait principalement par catabolisme. Il n'y a pas d'ajustement de dose à prévoir en fonction de la fonction rénale ou hépatique. Les données recueillies sont encore limitées et ne permettent pas de prévoir si un ajustement de dose est nécessaire chez les patients de plus de quarante ans. Les résultats obtenus en termes d'efficacité après deux injections de 300 mg à quinze jours d'intervalle sont les mêmes que pour une injection unique de 600 mg. (108)

Pendant l'étude ENSEMBLE, des patients à un stade précoce de SEP-R reçoivent une première dose administrée en deux injections à quinze jours d'intervalle, puis une injection de 600mg en 3,5 heures toutes les 24 semaines pendant 192 semaines. (110)

L'étude ENSEMBLE PLUS est une sous-étude ouverte, randomisée, en double aveugle, qui a eu pour objectif d'évaluer la sécurité de l'administration d'ocrelizumab 600mg sur une durée d'injection plus courte pour des patients atteints de SEP. Les résultats des doses de

600 mg d'ocrelizumab administrées dans 500 ml de chlorure de sodium en 3,5 heures dans le groupe conventionnel sont comparés à ceux obtenus par la même injection faite en 2 heures dans le deuxième groupe. L'injection est suivie d'une perfusion de 100 ml de chlorure de sodium pendant une heure et demie dans le deuxième groupe. (110)

Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients ayant eu des réactions liées à la perfusion pendant l'injection et pendant les 24 premières heures suivant la première injection randomisée. Les critères d'évaluation secondaires sont la sévérité des symptômes des réactions liées à la perfusion, les réactions conduisant à l'arrêt du traitement et la sécurité globale des patients.

On a randomisé 580 patients âgés de 18 à 55 ans diagnostiqués de SEP-R depuis moins de trois ans avec au moins une trace d'activité ou de rechute détectée par imagerie dans les douze mois précédant le début de l'étude et avec un score EDSS compris entre 0 et 3,5 inclus. Les patients ayant déjà eu une réaction grave liée à la perfusion étaient exclus de l'étude.

Après la première injection, 67 des 291 patients (23,1 %) du groupe conventionnel ont eu une réaction au point d'injection contre 71 des 289 patients (24,6 %) du groupe qui a reçu l'injection en deux heures. Les réactions ont eu lieu pendant l'injection pour 27 patients sur 67 (40,3 %) dans le premier groupe et pour 40 patients sur 71 (56,3 %) dans le deuxième ; et pendant les 24 heures de suivi pour 48 patients sur 67 (71,6 %) dans le premier groupe et pour 40 patients sur 71 (56,3 %) dans le deuxième. (110)

La plupart des réactions étaient légères (46 patients sur 67, soit 68,7 % ; et 47 patients sur 71 soit 66,2 %) à modérées (21 patients sur 67, soit 31,3 % ; et 23 patients sur 71 soit 32,4 %) dans les deux groupes. Un patient de chaque groupe a eu une réaction sévère : inflammation du larynx à la deuxième injection dans le groupe conventionnel et fatigue à la première injection dans le deuxième groupe. 136 patients sur 138 ayant eu une réaction n'ont pas eu de séquelles. (110)

Aucun effet secondaire grave ayant mis en danger la vie des patients ou ayant été fatal n'a été rapporté. Aucun patient n'a dû interrompre définitivement le traitement à cause de réaction liée à la perfusion, mais pendant la première injection, 14 des 291 patients (4,8 %) et 25 des 289 patients (8,7 %) ont eu une réaction liée à la perfusion ayant conduit au ralentissement de l'injection. La plupart des effets secondaires recensés étaient une irritation de la gorge, fatigue et maux de tête, traités par du paracétamol, du diphenidramine hydrochloride et chlorpheniramine.

En conclusion, la fréquence et la sévérité des effets indésirables étaient similaires dans les deux groupes. Le schéma classique comprenant une première injection d'une heure pour la prémédication et une observation d'une heure après la perfusion demande 5,5 – 6

heures au total. La durée d'injection réduite du principe actif permet de diminuer la charge de travail du personnel soignant sans compromettre la sécurité du patient. (110)

2. Etudes cliniques et efficacité de l'ocrélizumab

L'efficacité de l'ocrélizumab sur l'activité de la maladie chez les patients atteints de SEP et sur la réduction du taux de rechute a été démontrée pour la forme récurrente-rémittente par les deux essais OPERA I et OPERA II. Il s'agit d'études de phase III, multicentriques, randomisées, en double aveugle et contrôlées par placebo, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de l'ocrélizumab chez des patients atteints de SEP-R. Ce sont elles qui ont permis l'approbation de l'ocrélizumab pour le traitement des SEP-R ainsi que de la SEP- PP. Leurs résultats ont de plus été complétés par une autre étude multicentrique avec un groupe unique de phase IV pour des patients atteints de SEP-R, ainsi que par des données provisoires recueillies par des études en cours de phase IIIb et IV avec des patients naïfs (ENSEMBLE) ou qui ont déjà été traités par natalizumab (ENCORE).

L'efficacité de l'ocrélizumab a été étudiée pour le traitement de patients atteints de SEP sous la forme progressive d'emblée dans l'essai ORATORIO de phase III, multicentrique, randomisé, en double-aveugle et contrôlé par placebo.

FORME RÉCURRENTE-RÉMITTENTE

Les études OPERA I et OPERA II ont impliqué 1 656 patients, soit 827 patients traités par ocrélizumab et 829 par interféron bêta-1a (INF). L'étude OPERA I comportait 821 patients atteints de SEP-R provenant de 141 sites d'essai dans 32 pays, randomisés pour recevoir soit ocrélizumab, soit interféron bêta. L'étude OPERA II comportait 835 patients provenant de 166 sites d'essai, randomisés de manière similaire. Un comité indépendant de surveillance des données et de l'innocuité apportait des conseils sur la poursuite, la modification ou l'arrêt de l'essai. (111)

Les principaux critères d'admissibilité étaient les suivants : être âgé de 18 à 55 ans ; un diagnostic de SEP selon les critères de McDonald révisés de 2010 ; un score EDSS (Expanded Disability Status Scale) de 0 à 5,5 au moment du dépistage (les scores varient de 0 à 10, les scores les plus élevés indiquant un degré d'incapacité plus élevé) ; un historique clinique des poussées : au moins deux rechutes cliniques documentées au cours des 2 dernières années ou une rechute clinique au cours de l'année précédant le dépistage ; l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau montrant des anomalies compatibles avec la SEP ; et aucune aggravation neurologique pendant au moins 30 jours avant le dépistage et le premier jour de l'essai.

Les patients des deux études avaient été diagnostiqués depuis 4 ans environ, et la majorité (75 %) des patients n'avait jamais reçu de traitements modificateurs de la maladie (TMM) auparavant.

Les principaux critères d'exclusion étaient un diagnostic de SEP-PP, un traitement antérieur ciblant les lymphocytes B ou un autre médicament immunosuppresseur et une durée de la maladie de plus de 10 ans en combinaison avec un score EDSS de 2,0 ou moins au dépistage.

Les patients ont été répartis au hasard, selon un rapport de 1:1, pour recevoir de l'ocrelizumab à une dose de 600 mg par perfusion intraveineuse toutes les 24 semaines, administrée en deux perfusions de 300 mg les jours 1 et 15 pour la première dose et en une seule perfusion de 600 mg par la suite, ou de l'interféron bêta-1a à une dose de 44 ug, administré par voie sous-cutanée trois fois par semaine pendant la période de traitement de 96 semaines. Les patients de chaque groupe ont reçu un placebo sous-cutané ou intraveineux correspondant, selon le cas. Tous les patients ont reçu une dose de 100 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse avant chaque perfusion.

Le critère d'évaluation principal était le taux annualisé de poussées à 96 semaines. Il y avait 10 critères d'évaluation secondaires hiérarchisés :

- La proportion de patients présentant une progression de l'invalidité confirmée à 12 semaines, définie comme une augmentation par rapport au score EDSS de base d'au moins 1,0 point (ou 0,5 point si le score EDSS de base était de > 5,5) qui s'est maintenue pendant au moins 12 semaines ;
- Le nombre de lésions T1 identifiées aux semaines 24, 48 et 96 ;
- Le nombre de lésions hyper intenses T2 nouvelles ou nouvellement élargies aux semaines 24, 48 et 96 ;
- Une analyse groupée de la proportion de patients dont l'amélioration de l'invalidité a été confirmée entre 12 semaines et la semaine 96, qui a été définie comme une réduction d'au moins 1,0 point (ou de 0,5 point si le score EDSS de base était de > 5,5) qui s'est maintenue pendant au moins 12 semaines chez les patients dont le score EDSS de base était d'au moins 2,0 ;
- Une analyse groupée du temps jusqu'à l'événement du taux de progression de l'invalidité confirmée de la 24e semaine à la semaine 96 ;
- Le nombre total de nouvelles lésions hypo intenses sur T1-IRM pondérée du cerveau aux semaines 24, 48 et 96 ;
- L'évolution du score composite fonctionnel de la sclérose en plaques (un score « z » basé sur les mesures de la vitesse de marche, les mouvements des membres supérieurs, et la cognition) entre le début de l'étude et la semaine 96 ;
- La variation en pourcentage du volume cérébral de la semaine 24 à la semaine 96 ;

- La variation du score de la composante physique de l'enquête abrégée sur la santé
- en 36 points de l'Étude sur les résultats médicaux (SF-36, pour laquelle les scores varient de 0 à 100, et les scores les plus élevés indiquent une meilleure qualité de vie liée à la santé physique) entre le début de l'étude et la semaine 96 ;
- La proportion de patients ayant un score EDSS initial d'au moins 2,0 qui ne présentaient aucun signe d'activité de la maladie (définie comme l'absence de rechute, l'absence de progression de l'invalidité confirmée à 12 semaines ou à 24 semaines, l'absence de lésions T2 nouvelles ou nouvellement élargies, et aucune lésion T1 rehaussée au gadolinium) à la semaine 96.

D'autres critères d'évaluation secondaires étaient la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et l'immunogénicité de l'ocrélizumab ; et le profil d'innocuité de l'ocrélizumab. (111)

Characteristic	OPERA I Trial		OPERA II Trial	
	Ocrelizumab (N=410)	Interferon Beta-1a (N=411)	Ocrelizumab (N=417)	Interferon Beta-1a (N=418)
Age — yr	37.1±9.3	36.9±9.3	37.2±9.1	37.4±9.0
Female sex — no. (%)	270 (65.9)	272 (66.2)	271 (65.0)	280 (67.0)
Geographic region — no. (%)				
United States	105 (25.6)	105 (25.5)	112 (26.9)	114 (27.3)
Rest of the world	305 (74.4)	306 (74.5)	305 (73.1)	304 (72.7)
Time since symptom onset — yr	6.74±6.37	6.25±5.98	6.72±6.10	6.68±6.13
Time since diagnosis — yr	3.82±4.80	3.71±4.63	4.15±4.95	4.13±5.07
No. of relapses in previous 12 mo	1.31±0.65	1.33±0.64	1.32±0.69	1.34±0.73
No previous disease-modifying therapy — no./total no. (%) [†]	301/408 (73.8)	292/409 (71.4)	304/417 (72.9)	314/417 (75.3)
Previous disease-modifying therapy — no./total no. (%) [‡]	107/408 (26.2)	117/409 (28.6)	113/417 (27.1)	103/417 (24.7)
Interferon	81/408 (19.9)	86/409 (21.0)	80/417 (19.2)	75/417 (18.0)
Glatiramer acetate	38/408 (9.3)	37/409 (9.0)	39/417 (9.4)	44/417 (10.6)
Natalizumab	0/408	1/409 (0.2)	1/417 (0.2)	0/417
Fingolimod	1/408 (0.2)	0/409	4/417 (1.0)	0/417
Dimethyl fumarate	1/408 (0.2)	0/409	0/417	0/417
Other	2/408 (0.5)	3/409 (0.7)	1/417 (0.2)	1/417 (0.2)
Mean EDSS score [§]	2.86±1.24	2.75±1.29	2.78±1.30	2.84±1.38
No. of gadolinium-enhancing lesions on T ₁ -weighted MRI — no./total no. (%)				
0	233/405 (57.5)	252/407 (61.9)	252/413 (61.0)	243/415 (58.6)
1	64/405 (15.8)	52/407 (12.8)	58/413 (14.0)	62/415 (14.9)
2	30/405 (7.4)	30/407 (7.4)	33/413 (8.0)	38/415 (9.2)
3	20/405 (4.9)	16/407 (3.9)	15/413 (3.6)	14/415 (3.4)
≥4	58/405 (14.3)	57/407 (14.0)	55/413 (13.3)	58/415 (14.0)
No. of lesions on T ₂ -weighted MRI	51.04±39.00	51.06±39.90	49.26±38.59	51.01±35.69
Volume of lesions on T ₂ -weighted MRI — cm ³	10.84±13.90	9.74±11.28	10.73±14.28	10.61±12.30
Normalized brain volume — cm ³	1500.93±84.10	1499.18±87.68	1503.90±92.63	1501.12±90.98

^a Plus-minus values are means ±SD. The intention-to-treat population included all the patients who underwent randomization. There were no significant differences in the baseline characteristics between groups in each trial and between the two trials. A full listing of countries involved in the trials is provided in the Supplementary Appendix. Data on the number of relapses within the previous 12 months were missing for 1 patient in the interferon beta-1a group in the OPERA I trial and for 1 patient in each group in the OPERA II trial. Data on the number and volume of lesions on T₂-weighted MRI were missing for 2 patients in the ocrelizumab group and for 3 in the interferon beta-1a group in the OPERA I trial and for 3 in the ocrelizumab group and 2 in the interferon beta-1a group in the OPERA II trial. Data on the normalized brain volume were missing for 4 patients in the ocrelizumab group and for 7 in the interferon beta-1a group in the OPERA I trial and for 3 in the ocrelizumab group and 4 in the interferon beta-1a group in the OPERA II trial.

[†] Data include patients who were untreated with any disease-modifying therapy in the 2 years before screening. The inclusion criteria did not select for untreated patients.

[‡] Data on previous treatment were collected only for the 2 years before screening. Patients could be counted in several categories. Treatment with cyclophosphamide, azathioprine, mycophenolate mofetil, cyclosporine, or methotrexate within 2 years before screening was an exclusion criterion. Patients treated with natalizumab were eligible for the trial only if the duration of treatment with natalizumab was less than 1 year. Other medications were intravenous immune globulin, mycophenolate mofetil, and azathioprine (protocol deviation if ≤24 months before screening).

[§] Scores on the Expanded Disability Status Scale (EDSS) range from 0 to 10.0, with higher scores indicating worse disability.²⁰ Data were missing for one patient in the interferon beta-1a group in the OPERA I trial.

Figure 25 : Caractéristiques démographiques et le détail des informations de la maladie dans les essais OPERA I et II (111)

Dans l'essai OPERA I, 366 des 410 patients (89,3 %) du groupe ocrélizumab et 340 des 411 patients (82,7 %) du groupe INF ont terminé le traitement de 96 semaines. Dans l'essai OPERA II, c'est respectivement 360 des 417 patients (86,3 %) et 320 des 418 patients (76,6 %), qui ont terminé le traitement de 96 semaines.

Dans les deux études, l'ocrélizumab a réduit significativement le taux annualisé de rechute en comparaison avec INF au bout de 96 semaines de traitement. En effet, le taux annualisé de poussées à 96 semaines dans l'essai OPERA I était de 0,16 dans le groupe ocrélizumab et 0,29 dans le groupe INF, et de 0,15 et 0,29 dans l'essai OPERA II (différence de

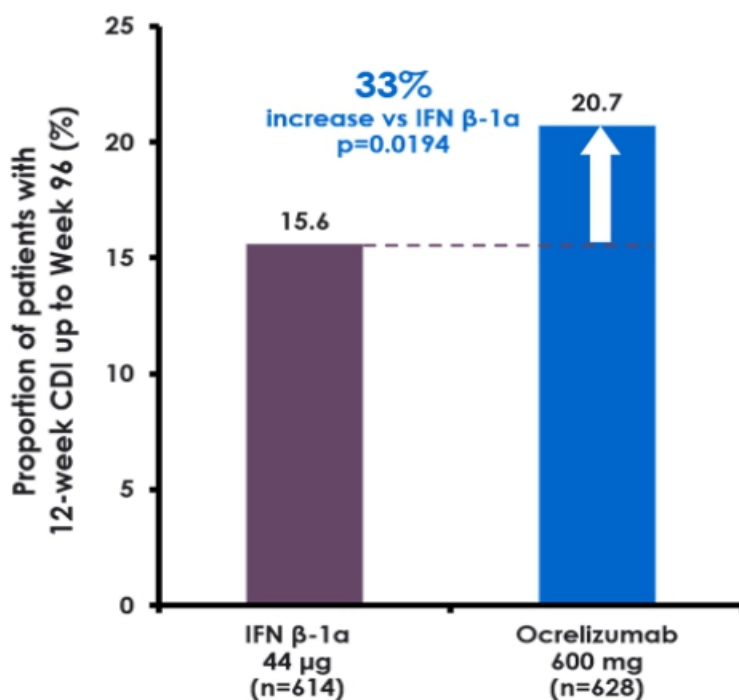
0,14 rechutes annualisées dans les deux cas). Les résultats indiquent ainsi une baisse de 46 % (OPERA I) et de 47% (OPERA II) du taux annualisé de poussées avec l'ocrelizumab.

Le bénéfice de l'ocrelizumab en comparaison à INF sur le taux annualisé de rechute dans les essais OPERA I et OPERA II a également été confirmé dans des sous-groupes spécifiques basés sur l'âge (< 40 et > 40 ans), le sexe, la région démographique (Etats- Unis et autre), l'indice de masse corporelle (<25 kg/m² et ≥ 25kg/m²), le score EDSS au début de l'étude (<4 et >4), et les lésions réhaussées par gadolinium à l'IRM de départ (0 et ≥ 1). Les résultats obtenus par l'ocrelizumab sont meilleurs que ceux de l'interféron bêta-1a dans tous les sous-groupes à l'exception de celui des patients âgés de plus de 40 ans.

D'autres mesures de l'activité et de la progression de la maladie montrent l'amélioration de la prise en charge avec l'ocrelizumab. En effet, l'invalidité confirmée à 12 semaines a progressé de 9,1 % dans le groupe ocrelizumab contre 13,6 % dans le groupe INF (risque 40 % plus faible avec l'ocrelizumab). Sur la période d'essai de 96 semaines, le taux de progression de l'invalidité confirmée était de 6,9 % dans le groupe ocrelizumab, contre 10,5 % dans le groupe interféron bêta-1a (risque 40 % plus faible avec l'ocrelizumab).

Le pourcentage de patients présentant une amélioration de l'invalidité confirmée à 12 semaines était de 20,7 % dans le groupe ocrelizumab, contre 15,6 % dans l'autre groupe (taux d'amélioration 33 % plus élevé avec l'ocrelizumab).

Figure S5. Pooled Analysis of the Proportion of Patients Who Achieved Disability Improvement Confirmed After at Least 12 Weeks.



CDI denotes confirmed disability improvement and IFN interferon.

Figure 26 : Proportion de patients avec une amélioration de l'invalidité confirmée à 12 semaines dans les essais OPERA I et II (111)

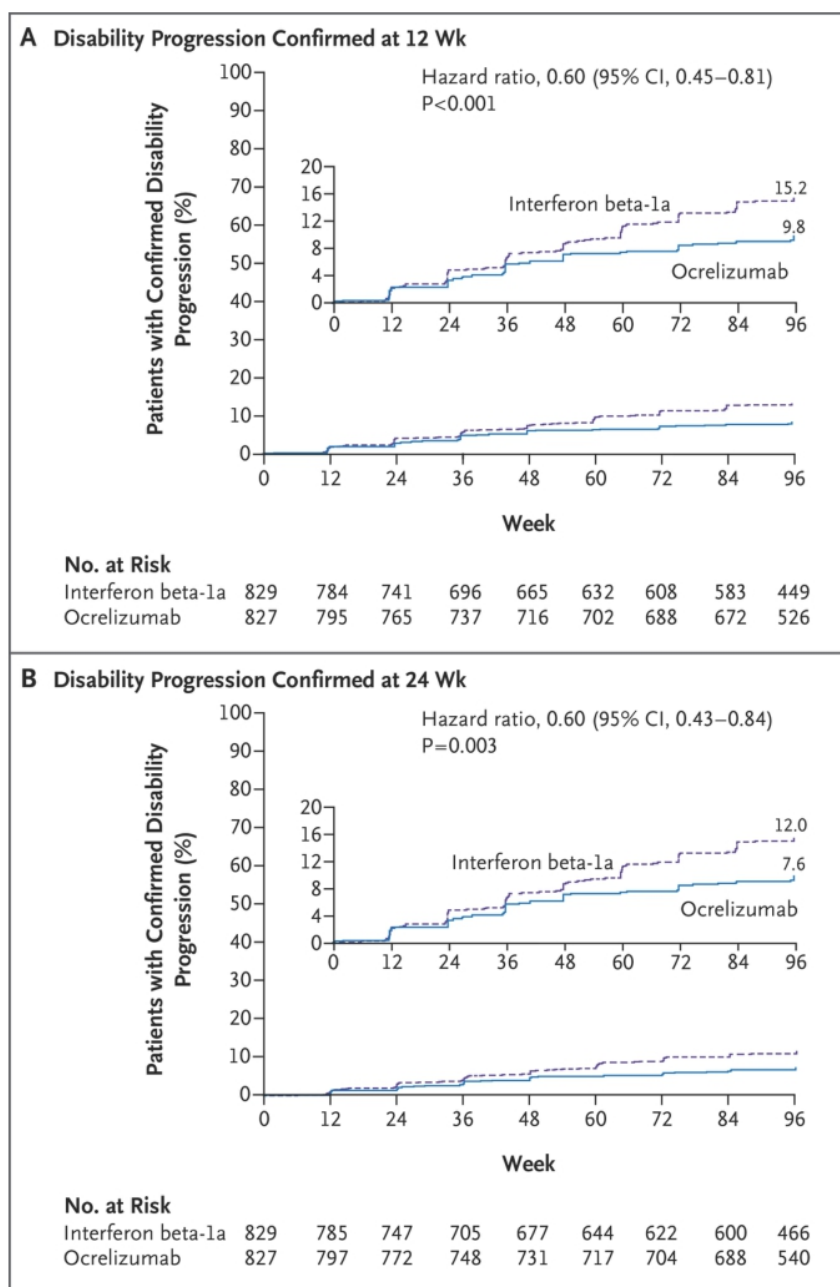


Figure 27 : Proportion de patients avec une augmentation de l'invalidité confirmée à 24 semaines dans les essais OPERA I et II (111)

L'ocrelizumab a significativement réduit le nombre moyen de lésions T1 rehaussées par le gadolinium et de lésions hyperintenses nouvelles ou nouvellement élargies T2. Dans l'essai OPERA I, le nombre de lésions T1 rehaussées par le gadolinium était de 0,02 avec l'ocrelizumab contre 0,29 dans le groupe IFN. Les valeurs dans l'essai OPERA II étaient aussi de 0,02 avec l'ocrelizumab, mais contre 0,42. Cela équivaut respectivement à 94% et 95% moins de lésions avec l'ocrelizumab. On retrouve les mêmes effets pour le nombre de lésions hyperintenses nouvelles ou nouvellement élargies T2 : dans l'essai OPERA I, il était de 0,32 avec l'ocrelizumab contre 1,41 (77 % moins de lésions), et de 0,33 avec l'ocrelizumab contre 1,90 avec INF (83 % moins de lésions).

L'activité lésionnelle nouvelle ou nouvellement élargie dans le groupe ocrélizumab est concentrée sur la période entre le début de l'étude et la 24e semaine. En effet, de la 24e à la 48e semaine, le nombre de lésions était inférieur de 94 % dans le groupe ocrélizumab par rapport au groupe INF dans le premier essai et de 96 % dans le deuxième. De la 48e à la 96e semaine, le nombre de lésions était respectivement inférieur de 98 % et de 97 % dans le groupe ocrélizumab par rapport au deuxième groupe.

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

End Point	OPERA I Trial			OPERA II Trial			Pooled Trials		
	Ocrelizumab (N=410)	Interferon Beta-1a (N=411)	P Value	Ocrelizumab (N=417)	Interferon Beta-1a (N=418)	P Value	Ocrelizumab (N=827)	Interferon Beta-1a (N=829)	P Value
Primary end point									
Annualized relapse rate at 96 wk (95% CI)	0.16 (0.12 to 0.20)	0.29 (0.24 to 0.36)		0.16 (0.12 to 0.20)	0.29 (0.23 to 0.36)				
Rate ratio (95% CI)	0.54 (0.40 to 0.72)		<0.001	0.53 (0.40 to 0.71)		<0.001			
Secondary clinical end points									
Disability progression confirmed at 12 wk†‡									
Patients with event — %	7.6	12.2		10.6	15.1		9.1	13.6	
Hazard ratio (95% CI)	0.57 (0.37 to 0.90)		0.01	0.63 (0.42 to 0.92)		0.02	0.60 (0.45 to 0.81)		<0.001
Disability improvement confirmed at 12 wk†‡									
No. of patients evaluated	310	306		318	308		628	614	
Patients with event — %	20.0	12.4		21.4	18.8		20.7	15.6	
Difference — %	61		0.01	14		0.40	33		0.02
Disability progression confirmed at 24 wk†‡									
Patients with event — %	5.9	9.5		7.9	11.5		6.9	10.5	
Hazard ratio (95% CI)	0.57 (0.34 to 0.95)		0.03	0.63 (0.40 to 0.98)		0.04	0.60 (0.43 to 0.84)		0.003
MSFC score§									
Adjusted mean score at wk 96 (95% CI)	0.21 (0.15 to 0.27)	0.17 (0.11 to 0.24)		0.28 (0.22 to 0.33)	0.17 (0.11 to 0.23)				
Difference (95% CI)	0.04 (-0.04 to 0.12)		0.33	0.11 (0.03 to 0.18)		0.004			
Patient-reported outcome									
Change in SF-36 physical-component summary score from baseline to wk 96¶									
Adjusted mean score (95% CI)	0.04 (-0.86 to 0.93)	-0.66 (-1.59 to 0.28)	0.22	0.33 (-0.55 to 1.20)	-0.83 (-1.76 to 0.09)	0.04			
Difference (95% CI)	0.69 (-0.41 to 1.80)			1.16 (0.05 to 2.27)					
Exploratory end point									
No evidence of disease activity by wk 96‡**									
No. of patients evaluated	382	384		379	375				
Patients with no evidence of disease activity — %	47.9	29.2		47.5	25.1				
Difference — % (95% CI)	64 (36 to 98)		<0.001	89 (54 to 132)		<0.001			
Secondary MRI end points									
Cumulative no. of gadolinium-enhancing lesions on T ₁ -weighted MRI by wk 96††									
Any lesion — % of patients	8.3	30.2		9.8	36.1				
Mean no. of lesions per scan (95% CI)	0.02 (0.01 to 0.03)	0.29 (0.20 to 0.41)		0.02 (0.01 to 0.04)	0.42 (0.31 to 0.56)				
Rate ratio (95% CI)	0.06 (0.03 to 0.10)		<0.001	0.05 (0.03 to 0.09)		<0.001			
Total no. of new or newly enlarged hyperintense lesions on T ₂ -weighted MRI by wk 96††									
Any lesion — % of patients	38.3	61.3		39.1	62.0				
Mean no. of lesions per scan (95% CI)	0.32 (0.26 to 0.41)	1.41 (1.12 to 1.78)		0.33 (0.26 to 0.41)	1.90 (1.54 to 2.36)				
Rate ratio (95% CI)	0.23 (0.17 to 0.30)		<0.001	0.17 (0.13 to 0.23)		<0.001			
New hypointense lesions on T ₁ -weighted MRI by wk 96††									
Mean no. of lesions per scan (95% CI)	0.42 (0.34 to 0.52)	0.98 (0.78 to 1.24)		0.45 (0.36 to 0.56)	1.26 (1.00 to 1.57)				
Rate ratio (95% CI)	0.43 (0.33 to 0.56)		<0.001	0.36 (0.27 to 0.47)		<0.001			
Brain-volume change from wk 24 to 96									
Mean percentage change (95% CI)	-0.57 (-0.66 to -0.49)	-0.74 (-0.83 to -0.65)		-0.64 (-0.73 to -0.54)	-0.75 (-0.85 to -0.65)				
Difference in rate of brain-volume loss — %	22.8		0.004	14.9		0.09			

^a All rate ratios, hazard ratios, and difference values are for the ocrelizumab group versus the interferon beta-1a group. The order of the secondary end points according to the hierarchical analysis plan is provided in the Statistical Analysis section in the Supplementary Appendix.

† Only the pooled analysis was prespecified. The individual-trial results are presented for additional context and transparency. Disability progression that was confirmed at 12 or 24 weeks was defined as an increase from the baseline EDSS score of at least 1.0 point (or 0.5 points if the baseline EDSS score was >5.5) that was sustained for at least 12 or 24 weeks. Disability improvement that was confirmed at 12 weeks was defined as a reduction from the baseline EDSS score of at least 1.0 point (or 0.5 points if the baseline EDSS score was >5.5) that was sustained for at least 12 weeks in patients with a baseline EDSS score of at least 2.0.

‡ For these end points, individual-trial-level P values were not part of the hierarchical statistical analysis testing procedure.

§ The Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) consists of a composite quantitative measure of walking speed, upper-limb coordinated movements, and cognition; for this z score (numerical value reflects the number of standard deviations from a reference population), negative values indicate worsening and positive values indicate improvement in function.³¹ MSFC scores were adjusted according to baseline MSFC score, interaction between baseline MSFC score and visit, geographic region (United States vs. the rest of the world), and baseline EDSS score (<4.0 vs. ≥4.0).³²

¶ The physical-component summary score of the Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) ranges from 0 to 100, with higher scores indicating better physical health-related quality of life.

| Nominal P values are reported but are nonconfirmatory (i.e., descriptive only) as a consequence of the failure in the statistical hierarchical testing procedure.

** No evidence of disease activity was defined as no protocol-defined relapse, no events of disability progression confirmed at 12 weeks, no new or newly enlarged lesions on T₂-weighted MRI, and no gadolinium-enhancing lesions. As prespecified, the end point of no evidence of disease activity was assessed in a modified intention-to-treat population that excluded patients who were withdrawn for reasons other than efficacy failure or death and who did not have clinical disease activity at the time of treatment discontinuation in the trial.

†† The total number of lesions was calculated as the sum of the individual number of lesions at weeks 24, 48, and 96, divided by the total number of MRI scans of the brain.

Figure 28 : Résultats cliniques et à l'imagerie à 96 dans les essais OPERA I et II (96)

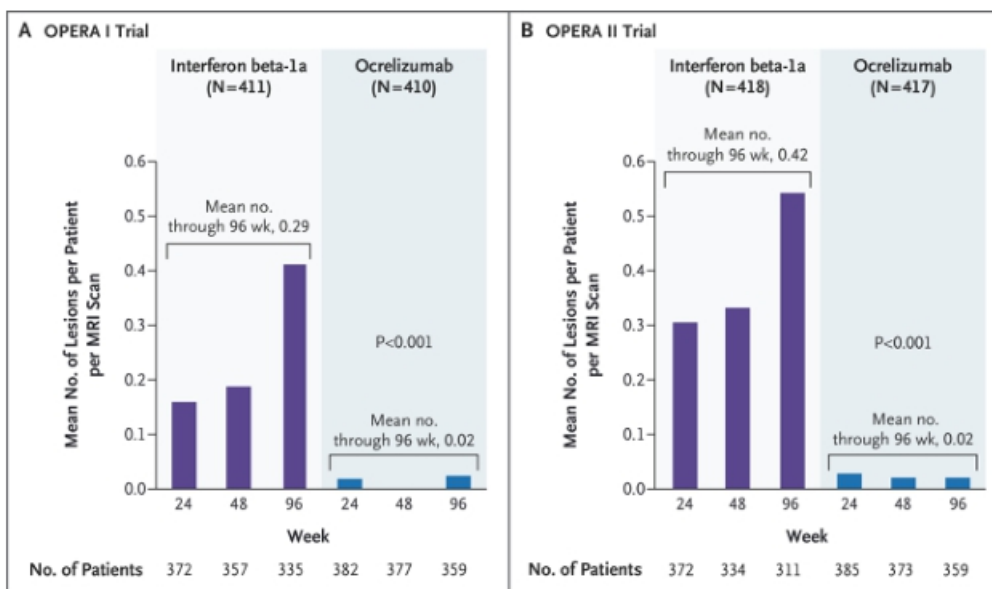


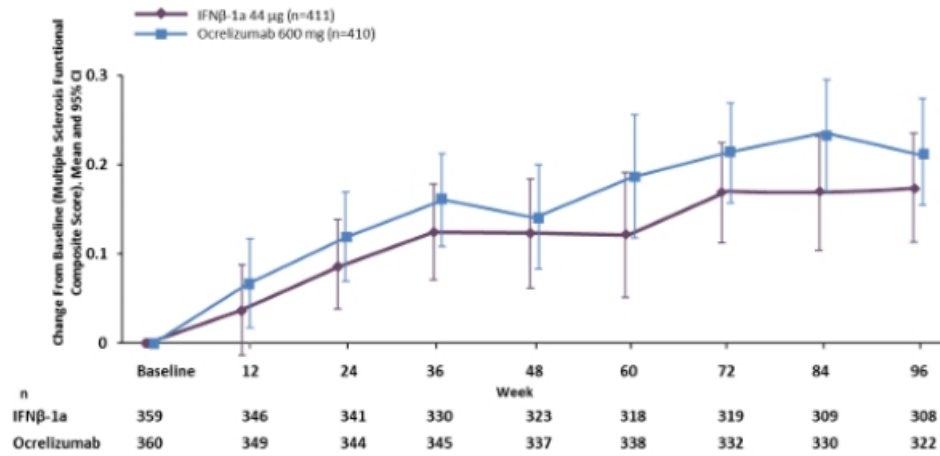
Figure 29 : Nombre de lésions par patients en fonction du nombre de semaines de traitement dans les essais OPERA I et II (111)

La différence du score composite fonctionnel de la SEP est la première valeur non-significative pour l'essai OPERA I. L'ocrelizumab a cependant montré un meilleur résultat dans l'essai OPERA II. Pour rappel, une valeur négative traduit ici une régression et une valeur positive une amélioration. La différence de score depuis le début de l'étude et la semaine 96 entre le groupe ocrelizumab et le groupe interféron bêta-1a était de 0,04 dans l'essai OPERA I (0,21 contre 0,17) mais de 0,11 (0,28 contre 0,17) dans l'essai OPERA II.

Enfin, 47,9 % dans l'essai OPERA I (47,5% dans OPERA II) des patients du groupe ocrelizumab ne présentaient aucun signe d'activité de la maladie contre 29.2 % (25,1% dans OPERA II) du groupe INF à la fin des 96 semaines.

Figure S6. Change in Multiple Sclerosis Functional Composite Score from Baseline to Week 96: (A) OPERA I (P=0.33) and (B) OPERA II (P=0.004).

A.



B.

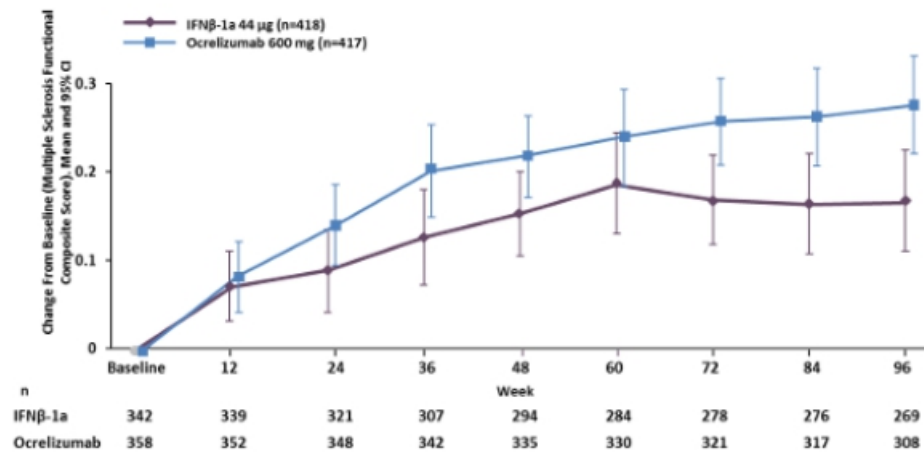


Figure 30 : Amélioration du score composite fonctionnel en fonction des semaines dans les essais OPERA I et II (111)

Les analyses du changement du volume du cerveau entre la semaine 24 et la semaine 96, les améliorations significatives de la qualité de vie liée à la santé évaluées à l'aide de la composante physique du score SF-36 (Short Form-36 Health Survey Physical Component Summary) depuis le début de l'étude jusqu'à la semaine 96, et la proportion de patients avec absence de signes d'activité de la maladie (score NEDA : défini par l'absence de rechute, le taux de progression de l'invalidité confirmé à 12 et 24 semaines, l'absence de lésions hyperintenses nouvelles ou nouvellement élargies par T2 et l'absence de lésions rehaussées par le gadolinium par T1 à 96 semaines) favorisent également l'ocrelizumab face à l'interféron bêta-1a.

Après deux ans de traitement en double aveugle dans les essais OPERA I et II, la majorité des patients (702 du groupe ocrelizumab et 623 du groupe interféron bêta-1a) ont continué la

recherche au cours d'une phase de Open Label Extension Study (OLE) de l'étude pendant laquelle tous les patients ont été traités par ocrélizumab. 89 % des patients qui étaient déjà traités par ocrélizumab pendant la phase 3 sont allés au bout des trois ans de l'OLE (5 ans d'étude au total). Et c'est le cas aussi de 88 % des patients qui étaient initialement traités par interféron bêta-1a et qui sont passés à l'ocrélizumab pendant l'OLE. (111-112)

Après cinq ans, l'activité de la maladie visible par imagerie était presque complètement nulle chez les patients ayant été traités par ocrélizumab en continu. Chez ces patients, le nombre moyen total de lésions rehaussées par le gadolinium par T1 était de 0,006 (contre 0.017 après deux ans de traitement). Le nombre moyen total de lésions hyperintenses nouvelles ou nouvellement élargies T2 était de 0.031 (contre 0.063 après deux ans). Chez les patients qui sont passés de INF à l'ocrélizumab, les valeurs obtenues étaient respectivement 0.004 (contre 0.491) et 0.038 (contre 2.583).

On remarque par ailleurs que les résultats sur les lésions observées à l'IRM après cinq ans ne sont pas significativement différents, mais que les patients traités continuellement par ocrélizumab avaient moins d'atrophie cérébrale que ceux qui avaient été traités par interféron bêta-1a (les mesures sont ajustées en fonction du volume cérébral total et du volume de la matière grise et blanche).

Table 2 Efficacy of ocrelizumab in the management of relapsing multiple sclerosis: results of OPERA I and OPERA II [10]

	ARR at week 96	12-week CDP ^a (% of pts)	24-week CDP ^a (% of pts)	12-week CDI ^b (% of pts)	Mean no. of lesions per MRI scan by week 96		
					Gd+ on T ₁ W	NNEH on T ₂ W	NH on T ₁ W
OPERA I^c							
Ocrelizumab (n = 410)	0.16	7.6	5.9	20.0	0.02	0.32	0.42
Interferon β-1a (n = 411)	0.29	12.2	9.5	12.4	0.29	1.41	0.98
RR/HR (95% CI) or difference (%)	0.54*** (0.40–0.72)	0.57 (0.37–0.90)	0.57 (0.34–0.95)	61	0.06*** (0.03–0.10)	0.23*** (0.17–0.30)	0.43*** (0.33–0.56)
OPERA II^c							
Ocrelizumab (n = 417)	0.16	10.6	7.9	21.4	0.02	0.33	0.45
Interferon β-1a (n = 418)	0.29	15.1	11.5	18.8	0.42	1.90	1.26
RR/HR (95% CI) or difference (%)	0.53*** (0.40–0.71)	0.63 (0.42–0.92)	0.63 (0.40–0.98)	14	0.05*** (0.03–0.09)	0.17*** (0.13–0.23)	0.36*** (0.27–0.47)
Pooled OPERA I and II							
Ocrelizumab (n = 827)	NA	9.1	6.9	20.7	NA	NA	NA
Interferon β-1a (n = 829)	NA	13.6	10.5	15.6	NA	NA	NA
HR (95% CI) or difference (%)	NA	0.60*** (0.45–0.81)	0.60** (0.43–0.84)	33*	NA	NA	NA

Primary endpoint (ARR) and MRI secondary endpoints were analysed in the ITT populations of individual trials; secondary endpoints of CDP and CDI were prespecified to be analysed in the pooled OPERA I and II ITT populations (data from individual trials displayed for completeness)
AAR annualized relapse rate, *BL* baseline, *CDI* confirmed disability improvement, *CDP* confirmed disability progression, *EDSS* Expanded Disability Status Scale, *Gd+* gadolinium-enhancing, *HR* hazard ratio, *MRI* magnetic resonance imaging, *NA* not assessed within hierarchical testing procedure, *NH* new hypointense, *NNEH* new or enlarged hyperintense, *pts* patients, *RR* rate ratio, *T_{1/2}W* T₁- or T₂-weighted MRI scan

p* = 0.02, ** *p* = 0.003, * *p* < 0.001 vs interferon β-1a (displayed for hierarchically assessed primary and secondary endpoints only)

^aDisability progression defined as a ≥ 1.0-point increase from BL in EDSS score (or ≥ 0.5-point increase if BL EDSS score > 5.5) sustained for ≥ 12 (12-week CDP) or ≥ 24 weeks (24-week CDP) through week 96

^bAssessed in pts with BL EDSS scores ≥ 2.0; disability improvement defined as a ≥ 1.0-point reduction from BL EDSS score (or ≥ 0.5 point if BL EDSS score > 5.5) sustained for ≥ 12 weeks through week 96

^cSee text for dosage and regimen details

Figure 31 : Résumé des résultats des essais OPERA I et II (111)

Pour comparer l'efficacité de l'ocrelizumab face au natalizumab, une analyse rétrospective des patients atteints de SEP-R qui ont commencé un traitement par natalizumab ou ocrelizumab a été réalisée entre janvier 2016 et avril 2019 dans les hôpitaux universitaires allemands de Mayence et de Düsseldorf. Le critère d'évaluation principal était l'absence de signes d'activité de la maladie [NEDA-3 : pas de rechute, pas de progression confirmée du handicap et pas d'activité à l'IRM]. La progression de la maladie a été définie comme une augmentation du score EDSS de 1,5 point par rapport à un score de base de 0, de 1,0 point par rapport à un score de base compris entre 1,0 et 5,0, ou de 0,5 point par rapport à un score de base supérieur à 5,0 (113).

Au cours des 24 premiers mois de traitement, tous les patients traités par le natalizumab ont reçu des perfusions à un intervalle de 4 semaines. Après le 24e mois, certains patients sont passés à un dosage à intervalle prolongé afin de réduire le risque de LEMP.

Après 30 mois de traitement, La NEDA-3 a été atteinte par 53,1 % des patients du groupe ocrelizumab et 36,1 % des patients du groupe natalizumab.

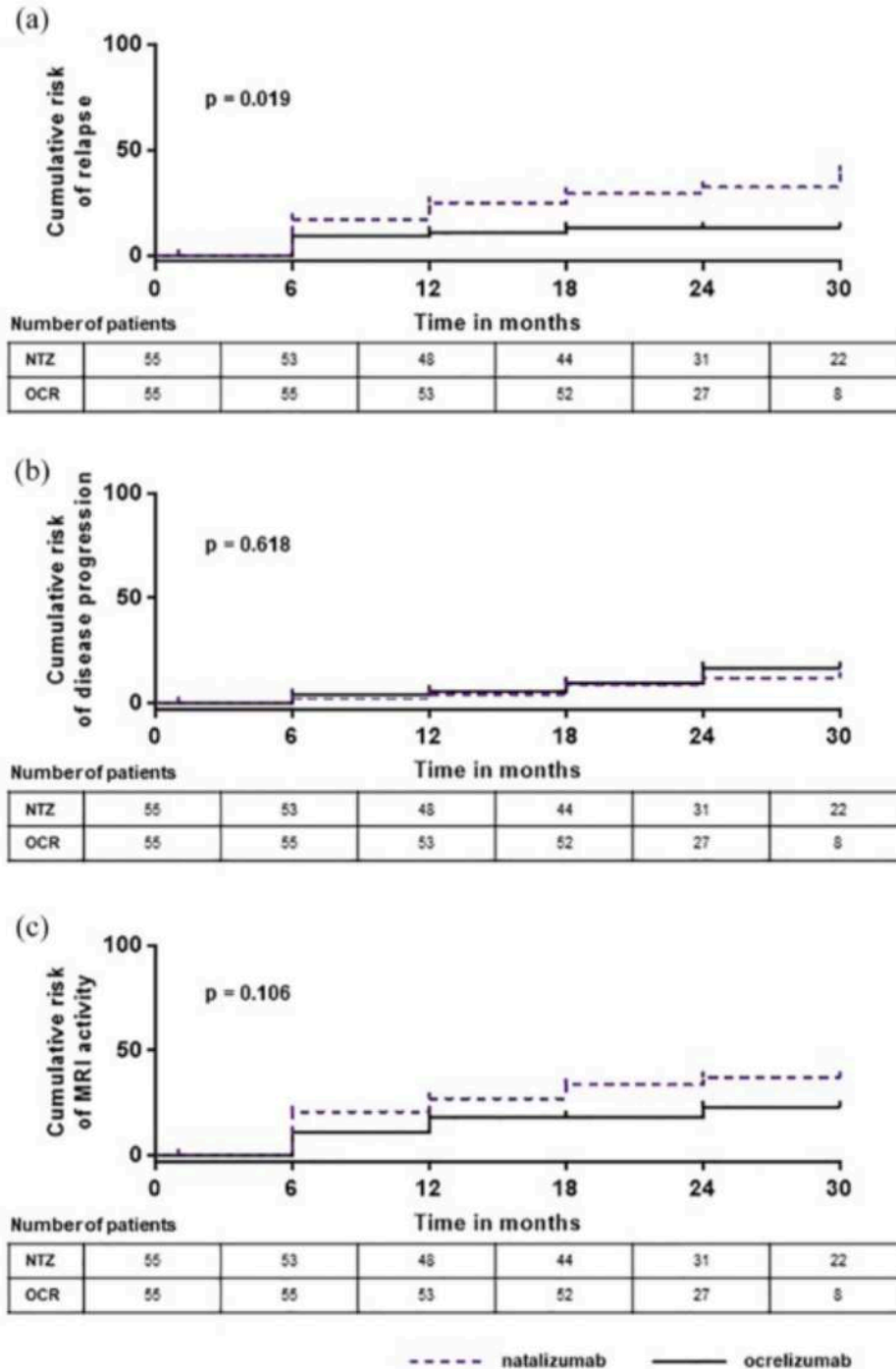


Figure 32 : Comparaison de l'efficacité de l'ocrelizumab et du natalizumab (113)

L'arrêt du traitement prématuré – défini comme l'arrêt du traitement avant l'achèvement des 24 mois car cette durée de traitement est généralement l'objectif recherché lors du passage à un nouveau traitement – était significativement plus élevé dans le groupe natalizumab (30,2 %) que dans le groupe ocrelizumab (9,2 %). Ces arrêts de traitements sont expliqués par le passage à une forme SEP-SP, à des grossesses pendant l'étude mais aussi à cause des effets indésirables et d'infections par le virus John Cunningham dans le groupe natalizumab.

	Natalizumab (n=63), n (%)	Ocrelizumab (n=76), n (%)	p value
Premature discontinuation	19 (30.2)	7 (9.2)	0.002
Reason for PD (% of PD)			
Treatment failure	4 (21.1)	3 (42.9)	
Conversion to SPMS	0 (0.0)	2 (28.6)	
Adverse events	2 (10.5)	1 (14.3)	
Pregnancy	4 (21.1)	1 (14.3)	
JCV seroconversion or increase in antibody index	7 (36.8)	0 (0.0)	
Incompliance	2 (10.5)	0 (0.0)	
JCV, John Cunningham virus; PD, premature discontinuation; SPMS, secondary progressive multiple sclerosis. PD was defined as discontinuation before completion of 24 months of therapy. Statistics were done by Fisher's exact test.			

Figure 33 : Comparaison des arrêts de traitement par l'ocrelizumab et du natalizumab (113)

Les effets thérapeutiques apportés par l'ocrelizumab sont maintenus après 7,5 années de suivi (en prenant en compte 5.5 ans dans l'OLE pour 76 % des patients qui ont suivi l'étude jusqu'au bout). Le taux de rechute annuel est de 0.03 au bout de cinq ans chez les patients ayant été traités par ocrelizumab en continu contre 0.12 après deux ans. Il est également de 0.03 au bout de cinq ans chez les patients qui sont passés de INF à l'ocrelizumab, alors qu'il était de 0.20 avant le changement après deux ans de suivi. (112)

Dans l'OLE, le taux de progression de l'invalidité confirmé à 48 semaines était de 17,9

% ans chez les patients ayant été traités par ocrelizumab en continu contre 21,5 % chez les patients qui sont passé de INF à l'ocrelizumab (en comparaison aux résultats issus de les études OPERA I et II en double aveugle qui étaient respectivement de 4,1 % et 8,5 % au bout de deux ans). Le pourcentage de patients qui avaient besoin d'une aide à la marche était respectivement de 6,6 % et 9,5 % (0,8 % et 3,1 % après les deux premières années). Après l'essai en double-aveugle et l'OLE, les patients traités par ocrelizumab en continu avaient un risque de progression de l'invalidité à 48 semaines 23 % inférieur et un risque

d'avoir besoin d'une aide à la marche 35% inférieur aux patients qui sont passés de INF à l'ocrelizumab. (112)

FORME ACTIVE DE SCLÉROSE EN PLAQUES

Dans les études OPERA I et OPERA II, l'activité de la maladie était définie seulement selon des critères cliniques (au moins deux rechutes cliniques documentées au cours des 2 dernières années ou une rechute clinique au cours de l'année précédant le dépistage). Les patients atteints de SEP, mais pour qui le diagnostic ne reposait que sur l'imagerie, n'étaient donc pas inclus dans l'essai. De plus, les données n'ont pas été analysées selon la nouvelle classification de Lublin, et la SEP-SP n'était pas spécifiquement identifiée pendant l'essai (111-114).

Plus récemment, la recherche a développé un intérêt pour une approche plus centrée sur le patient en prenant en compte leur qualité de vie et leur expérience pendant le parcours de soins. Dans ce contexte, 422 patients de plus de 18 ans ont été inscrits dans l'étude de phase 4 PRO-MSACTIVE sur la base de données cliniques et d'imagerie pour compléter les données recueillies sur l'efficacité et la sécurité de l'ocrelizumab chez les patients atteints de SEP active (définie pour des patients ayant vécu au moins une rechute sur les six derniers mois ou ayant des lésions T1 et le nombre total de lésions hyper intenses T2 nouvelles ou nouvellement élargies trois mois avant le début de l'étude en comparaison à une ancienne IRM réalisée dans les 24 mois avant le début de l'étude) (114).

Les patients ont reçu 600 mg d'ocrelizumab toutes les 24 semaines, la dose initiale étant divisée en deux injections de 300 mg administrées à 14 jours d'intervalle, pendant 48 semaines. 376 patients (89,1 %) étaient diagnostiqués de SEP-R et 46 patients (10,9 %) de SEP-SP. Au total, 335 patients sont allés au bout des 48 semaines d'étude.

Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients sans signe d'activité de la maladie à la semaine 48 (en incluant l'absence de rechute, le nombre moyen total de lésions T1 et le nombre total de lésions hyper intenses T2 nouvelles ou nouvellement élargies). Selon le protocole de l'étude, une rechute est définie comme l'apparition de symptômes attribuables à la SEP chez un patient n'ayant pas de fièvre ou d'infection, sur une période de plus de 24 heures, apparaissant au cours d'une période de stabilité sur le plan neurologique d'une durée de plus de trente jours avec une augmentation de 0,5 point sur le score EDSS ou 2 points sur le score FSS (functional system score) ou d'un point sur les deux scores avec un score FSS initial supérieur à 2.

Les critères d'évaluation secondaires étaient le pourcentage de rechute annualisé, la proportion de patients sans activité à l'imagerie à la semaine 48, la proportion de patients sans évidence de l'activité de la maladie, la proportion de patients avec un changement de l'état de santé déclaré directement par le patient.

Le critère d'exclusion principal était un diagnostic de SEP-PP ou autre maladie neurologique, une infection en cours ou une immunodépression. Six questionnaires étaient utilisés aux semaines 24 et 48 concernant l'activité de la maladie, l'invalidité et toute mesure de l'état de santé déclarées directement par le patient pour évaluer la sévérité de la maladie, la qualité de vie des patients et la satisfaction vis-à-vis du traitement. (114)

A la fin de l'étude, 63,3 % des patients ne présentaient plus de signe d'activité de la maladie après 48 semaines (71,7 % pour les SEP-SP et 62,2 % pour les SEP-R), et un total de 358 patients (84,8 %) n'ont pas fait de rechute jusqu'à la semaine 48. Sur les 46 patients ayant fait des rechutes, 36 n'en ont fait qu'une seule et la majorité de ces rechutes sont survenues avant la semaine 24. Il faut également noter que 67,8 % des patients ne montraient pas de signe d'activité de la maladie à l'IRM (76,1% pour les SEP-SP et 66,8% pour les SEP-R). Une minorité de patients a eu une progression de l'invalidité confirmée à la semaine 24 (respectivement 17,4 % et 12,5 %). A la 48e semaine, il n'y avait plus d'activité de la SEP pour 58,5 % des patients (respectivement 57,7 % et 65,2 %). (111-114)

Le score EDSS des patients était en moyenne de 2,56 à la semaine 48 contre 2,81 au début de l'étude. Il est resté stable pour 66,9 % des patients et a augmenté pour 18,5 % des cas.

FORME PROGRESSIVE D'EMBLÉE DE SCLÉROSE EN PLAQUES

Les critères d'inclusion de l'étude ORATORIO étaient l'âge (entre 18 et 55 ans), un diagnostic de SEP-PP selon les critères McDonald de 2005), un score EDSS compris entre 3,0 et 6,5, un score composite fonctionnel ≥ 2 , un taux élevé d'IgG ou au moins une bande oligoclonale détectée dans le liquide cébrospinal et des symptômes de SEP apparus il y a moins de 15 ans en cas de score EDSS supérieur à 5 ou depuis moins de 10 ans en cas de score EDSS inférieur ou égal à 5. Au début de l'étude, les patients étaient diagnostiqués depuis trois ans en moyenne, et la plupart (88%) n'avait pas utilisé un autre TMM les deux années précédant l'essai (108-115).

Après randomisation, les patients ont reçu 600 mg d'ocrélizumab toutes les 24 semaines (avec la dose initiale divisée en deux injections de 300 mg administrées à 14 jours d'intervalle) ou un placebo avec un minimum de cinq doses (soit pendant 120 semaines). Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients avec une progression de l'invalidité confirmée à 12 semaines.

L'ocrélizumab est efficace puisqu'il a retardé la progression de la maladie et a réduit significativement le pourcentage de patients avec une progression de l'invalidité confirmée à

12 semaines en comparaison avec le placebo. Des sous-groupes ont permis de montrer que le traitement était plus efficace chez les patients avec des lésions T1 et chez les patients plus jeunes (moins de 45 ans). D'autres analyses montrent que 36 % des femmes avaient une progression de l'invalidité confirmée à 12 semaines dans les deux groupes alors que chez les hommes, le résultat diffère de 13 % entre le groupe ocrélizumab et le groupe placebo (respectivement 30 % et 43 %).

L'ocrélizumab a permis de réduire significativement la proportion de patients avec une progression de l'invalidité confirmée à 24 semaines (25 % de risque relatif) et la vitesse de marche (en pieds à la seconde) mesurée lors d'une marche chronométrée de 25 pieds (T25W). A l'imagerie, l'ocrélizumab a amélioré significativement le volume des lésions hyper intenses T2 nouvelles ou nouvellement élargies à la semaine 120 et le volume cérébral entre les semaines 24 et 120. Il n'y a pas de différences significatives entre la qualité de vie liée à l'état de santé depuis le début de l'étude et la semaine 120, ni sur le score SF-36PCS.

La mesure de l'absence de progression de l'invalidité confirmée à 12 et 24 semaines favorise l'ocrélizumab face au placebo, tout comme le nombre des lésions hyper intenses T2 nouvelles ou nouvellement élargies depuis le début de l'essai jusqu'à la semaine 120. L'ocrélizumab s'est aussi montré efficace sur le risque de perdre en mobilité au niveau des membres supérieurs en comparaison au placebo.

La quasi totalité (97 %) des patients qui ont suivi l'essai ORATORIO jusqu'à son terme sont entrés dans une OLE durant laquelle tous les patients étaient traités par ocrélizumab. Les bénéfices du traitement ont été maintenus pour une période supérieure à six ans et demi : en effet, les patients traités par ocrélizumab ont gardé un taux de progression de la maladie plus faible sur la plupart des mesures, que ce soit la progression de l'invalidité confirmée à 24 semaines, le score EDSS, la performance sur la vitesse de marche au T25W ou le score composite fonctionnel de la sclérose en plaques.

L'ocrélizumab a aussi permis de diminuer la proportion de patients ayant besoin d'un fauteuil roulant : au cours de toute la durée de l'essai, le risque de progression de la maladie entraînant la nécessité d'utiliser un fauteuil était 42 % plus faible avec l'ocrélizumab. Le traitement permet en moyenne de retarder l'utilisation du fauteuil roulant de 24 semaines (avec un score EDSS supérieur à 7) sur la durée de l'étude. L'extrapolation de cette mesure permettrait d'avancer que l'utilisation du fauteuil surviendrait après 19,2 ans avec l'ocrélizumab contre 12,1 ans avec le placebo.

Des données plus récentes montrent que la progression du handicap après 8 ans de traitement continue de favoriser l'ocrélizumab. Les données de l'imagerie montrent que la suppression des lésions est maintenue et reste presque complète sur le long terme : le nombre de lésions identifiées T1 est de 36,68 % pour les patients ayant reçu continuellement l'ocrélizumab contre 60,93% pour les patients ayant reçu le placebo au

début de l'étude) et de lésions hyper intenses T2 nouvelles ou nouvellement élargies (respectivement 0.14 % contre 13,00 %) à la semaine 144 de l'OLE.

PATIENTS AYANT ESSAYÉ D'AUTRES TMM

L'étude CASTING impliquait 680 patients et l'étude CHORDS 576 patients. Ils étaient âgés de 18 à 55 ans et devaient être diagnostiqués pour une SEP-R (diagnostic basé sur les critères McDonald révisés en 2020) depuis moins de dix ans pour CASTING et douze ans pour CHORDS et avec un score EDSS compris entre 0,0 et 4,0 pour CASTING et entre 0,0 et 5,0 pour CHORDS. Pour pouvoir participer à ces études, les patients devaient en plus avoir reçu moins de deux autres TMM pour CASTING et moins de 3 pour CHORDS, et devaient les avoir interrompus du fait d'un manque de réponse optimale.(108-116)

Dans les deux essais, les patients ont reçu 600 mg d'ocrelizumab toutes les 24 semaines (avec la dose initiale divisée en deux injections de 300 mg administrées à 14 jours d'intervalle) pendant 96 semaines.

Le critère d'évaluation principal était le score NEDA, défini par l'absence de progression de l'invalidité confirmée, le taux de rechute et le nombre de lésions T1 et de lésions hyper intenses T2 nouvelles ou nouvellement élargies à 96 semaines.

La proportion de patients sans preuves d'activité de la maladie après 96 semaines était de 48,1 % pour CHORDS et 74,8 % pour CASTING. La plupart des patients n'avaient pas de progression de l'invalidité à la semaine 24 (respectivement 89,6 % et 87,5 %), pas de rechutes (89,6 % et 89,8 % respectivement), pas de lésions identifiées sur T1-IRM (95,5 % et 97,7 % respectivement), ni de lésions hyper intenses T2 nouvelles ou nouvellement élargies (59,5 % et 91,5 % respectivement).

L'ocrelizumab est efficace sur les observations IRM selon les données de l'étude CHORDS. La proportion de patients avec des lésions T1 est réduite de 3,3 % à la semaine 24 à 1,1 % à la semaine 96. La proportion de patients avec des lésions hyper intenses T2 nouvelles ou nouvellement élargies passe de 36,0 % à 2,7 %.

À la suite des 96 semaines de traitement pendant l'étude CASTING, 439 patients participent à une OLE, LIBERTO, et continuent de recevoir de l'ocrelizumab à raison de 600 mg toutes les 24 semaines. Après un an, la proportion de patients sans preuves d'activité de la maladie est de 82,5 %. Après trois ans, en prenant en compte tous les patients depuis le début de l'étude CASTING jusqu'à la fin de l'essai LIBERTO, 59,4 % des patients ne présentaient plus d'activité de la maladie, 68,1 % n'avaient pas de progression de l'invalidité et 86,6 % ne présentaient plus de signe d'activité de la maladie à l'IRM.

ÉTUDES DU MONDE RÉEL

L'efficacité de l'ocrelizumab dans le traitement de la SEP a été étudiée dans plusieurs grandes études (n > 300). (108-116)

L'étude CONFIDENCE a analysé l'efficacité de l'ocrelizumab chez des patients atteints de SEP-R et SEP-PP. Des données ont été récoltées pendant un an sur 559 patients (82% atteints de SEP-R et 18% de SEP-PP).

Après un an d'observation, le traitement a montré des bénéfices pour 83,6% des patients atteints de SEP-R et 93,2% pour la SEP-PP, qui n'ont pas fait de rechutes ni arrêté de prendre le traitement en raison d'effets indésirables trop importants. La progression moyenne du score EDSS est respectivement de 0,0 et 0,1.

L'étude CONFIDENCE prévoit de collecter des données de 3 000 patients traités par ocrelizumab depuis moins de dix ans et de 1 500 patients traités par d'autres TMM dans environ 250 établissements en Allemagne.

Les analyses récentes de données internationales de la MSBaseRegistry montrent que sur un autre échantillon de 800 patients, 91 % n'ont pas eu de nouvelles phases de poussées après deux ans de traitement. Celles du Danish Multiple Sclerosis Registry témoignent également de l'efficacité de l'ocrelizumab.

Sur une autre étude de cohorte comprenant 1 104 patients atteints de SEP (946 d'une forme SEP-R, 97 d'une forme SEP-PP et 61 d'une forme SEP-SP), 9,3 % des patients ont eu une phase de poussées sur un an, survenue après 4,2 mois en moyenne. Le taux de rechute annuel est de 0,09 après l'initiation du traitement contre 0,58 durant l'année précédente. 94,5 % des patients ne présentaient pas d'activité de la maladie à l'IRM après environ un an de traitement.

Le suivi des patients et les études de phase 4 permettent d'affirmer que les effets cliniques se maintiennent après 7 ans et demi de traitement. La molécule représente un traitement modificateur de la maladie efficace dans la SEP qui permet de retarder la progression de la maladie, en particulier chez des patients atteints de la forme progressive d'emblée pour qui il n'y a pas d'autres alternatives.

3. Profil de sécurité de l'ocrelizumab

Des analyses de sécurité ont été réalisées sur des patients atteints de SEP-R et SEP-PP dans onze études cliniques différentes et d'études OLE de phase deux et trois, ainsi que les

études de phases 3b VELOCE, CHORDS et CASTING, OBOE, ENSEMBLE, CONSONANCE et LIBERTO. (112)

Les études sur la sécurité ont été menées pendant plus de sept ans et se sont appuyées sur les données de tous les patients atteints de SEP qui ont reçu au moins une dose d'ocrelizumab pendant les essais et l'OLE de phase 2, trois essais cliniques de phase 3 (OPERA I, OPERA II et ORATORIO avec les OLE) et sept essais de phase 3b.

Les données de 5 680 patients, d'un âge médian de 38 ans au début de l'étude et dont plus de la moitié a reçu plus de cinq doses d'ocrelizumab, ont été recueillies. Cela correspond à 18 218 patients années d'exposition dont 2 092 pendant un essai de phase 3.

EFFETS SECONDAIRES

Le taux pour 100 patient-année est de 248 effets indésirables associés au soin ; 7,3 effets secondaires graves ; 76,2 infections. Ces chiffres concordent avec les observations faites pendant les études de phase 3.

Dans l'essai OPERA I, 80,1 % des patients du groupe ocrelizumab ont signalé un effet indésirable (327 patients sur 408) contre 80,9 % dans le groupe INF (331 patients sur 409). Dans l'essai OPERA II, c'est le cas pour 86,3 % des patients traités par ocrelizumab (360 sur 417) et 85,3 % des patients traités par INF (357 sur 417). Des effets indésirables graves ont été signalés chez 6,9 % des patients traités par l'ocrelizumab et chez 7,8 % de ceux traités par INF dans l'essai OPERA I, et chez 7,0 % des patients traités par l'ocrelizumab et chez 9,6 % de ceux traités par INF dans l'essai OPERA II.

Trois décès sont survenus, dont un décès dans le groupe ocrelizumab (suicide dans l'essai OPERA II) et deux dans le groupe INF (un suicide dans l'essai OPERA I et un décès dû à un iléus mécanique dans l'essai OPERA II).

L'étude ENSEMBLE est une étude qui visait à déterminer si l'ocrelizumab pouvait réduire l'activité de la SEP-R en toute sécurité. Cette étude se penchait sur l'innocuité de l'ocrelizumab. Le rapport de l'étude portait sur 678 personnes, âgées de 18 à 55 ans (240 hommes et 438 femmes) atteintes de SEP-R réparties dans 29 pays.

Effets secondaires graves signalés pendant cette étude	Participants ayant reçu l'ocrélizumab (678 participants au total)
Infection	7 % (47 participants sur 678)
Blessures	2 % (13 participants sur 678)
Effets secondaires liés au cerveau et au système nerveux	2 % (10 participants sur 678)
Effets secondaires survenant lors de la perfusion	Moins de 1 % (3 participants sur 678)

Parmi les 678 participants, 6 sont décédés pendant la période de 4 ans de l'étude. Quatre de ces décès étaient liés à la COVID-19. Les 2 autres décès ont été causés par une infection pulmonaire et un trouble associé au rétablissement du système immunitaire.

Pendant cette étude, environ 95 sujets sur 100 (95 %) ont présenté un effet secondaire qui n'était pas considéré comme grave. Le tableau ci-après montre les 5 effets secondaires les plus courants.

Effets secondaires les plus courants signalés pendant cette étude	Participants ayant reçu l'ocrélizumab (678 participants au total)
Effets secondaires survenant lors de la perfusion	52 % (351 participants sur 678)
Rhume	29 % (198 participants sur 678)
Mal de tête	27 % (185 participants sur 678)
Infection des voies urinaires (une infection qui touche les reins, la vessie ou les conduits urinaires)	16 % (106 participants sur 678)
Infection des voies respiratoires supérieures (une infection qui touche le nez, les cavités nasales ou la gorge)	14 % (97 participants sur 678)

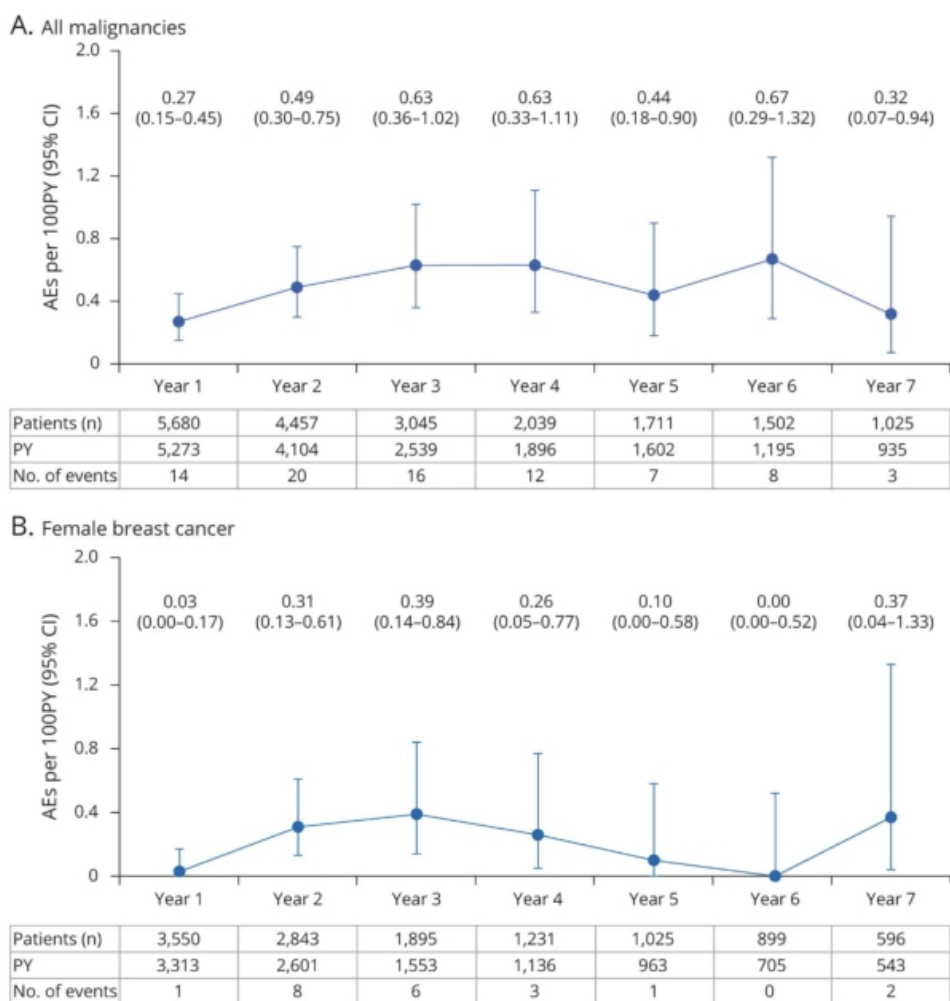
Les effets indésirables les plus fréquents sont les réactions liées à la perfusion, qui surviennent le plus souvent pendant les premières injections et se raréfient ensuite. La majorité des réactions liées à la perfusion correspond à un prurit, des éruptions cutanées, des rougeurs, et une irritation de la gorge. Il s'agit surtout de réactions légères à modérées en

terme de sévérité. On retrouve également le syndrome pseudo-grippal avec un rhume et des maux de tête chez plusieurs patients.

Les réactions sévères liées à la perfusion s'élèvent à 2,4 % des cas pour les patients traités par ocrélizumab dans les essais OPERA I et OPERA II contre 0,1 % des patients traités par INF et 1,2 % des patients dans l'essai ORATORIO (et contre 1,7 % des patients traités par placebo). (108-1112-114) Dans l'essai OPERA I, il y a également eu un cas de bronchospasmes ayant mis en danger la vie d'un patient, mais aucun cas mortel de réaction liée à la perfusion. Compte tenu de ces effets indésirables, la prémédication par injection intraveineuse de 100mg de méthylprednisolone ou un équivalent et un traitement antihistaminique est préconisée avant chaque injection d'ocrélizumab.

Les infections surviennent chez 76,2 pour cent années-patients, ce qui est un chiffre comparable aux autres TMM, mais l'injection d'ocrélizumab présente un risque plus important d'infection non grave des voies respiratoires supérieures et des voies urinaires. La sévérité de ces infections est décrite comme légère à modérée dans la plupart des cas. Les infections graves sont des infections du tractus urinaire, des cas de pneumonies et des cas d'herpès génital. Dans les essais OPERA I et OPERA II, le pourcentage d'infection sérieuse était de 1,3 % pour les patients traités par ocrélizumab contre 2,9 % des patients traités INF. Le taux d'infection sévère est de 2,01 par année-patient en moyenne, conduisant à l'hospitalisation des patients sans engager le pronostic vital et sans séquelles dans 93,2 % des cas.

Lors des essais cliniques, il a été montré que le nombre de cancers dans le groupe traité par ocrélizumab (0,25 pour cent années-patients) n'était pas significativement plus élevé par rapport aux autres traitements ou à la population générale. Le ratio standardisé d'incidence du cancer du sein n'indique pas de risque plus élevé chez les femmes traitées par ocrélizumab en comparaison à la population de patients atteints de SEP et une augmentation non-significative en comparaison à la population générale. Ces résultats concordent avec ceux obtenus pour d'autres traitements anti-CD20 comme le rituximab qui n'a pas d'influence sur le risque de second cancer primitif. Les études ne montrent pas de lien entre la dose et la durée de traitement et l'apparition d'un cancer. L'âge moyen d'apparition du cancer du sein est de 49 ans, la plupart des patientes diagnostiquées avait un historique personnel ou familial (13/21) et étaient fumeuses ou avaient été fumeuses au cours de leur vie (8/21).



Data cutoff: January 2020. Includes patients who received any dose of OCR during the controlled treatment period (CTP) and associated open-label extension (OLE) periods of the phase 2 and phase 3 studies, including patients originally randomized to comparator (interferon [IFN]- β -1a or placebo) who switched to open-label OCR treatment, plus VELOCE, CHORDS, CASTING, OBOE, ENSEMBLE, CONSONANCE, and LIBERTO. (A) Crude incidence rates of all malignancies from years 1–7, including nonmelanoma skin cancer (NMSC). Crude incidence rate of all malignancies (including NMSC) in the OCR all-exposure population, as of January 2020: 0.46 (0.37–0.57). (B) Crude incidence rates of female breast cancer from years 1–7. Data on yearly crude incidence rates of all malignancies and female breast cancer shown until year 7. Year 7 data are not mature due to limited exposure (543 patient-years [PY] for female breast cancer). AE = adverse event; CI = confidence interval.

Figure 34 : Nombre de cancers induit par l'ocrélizumab (114)

Il n'y a eu aucun cas de réactivation du virus de l'hépatite B, de fièvre d'origine inconnue, d'infection au cryptocoque, d'aspergillose, de listériose, de toxoplasmose, ni d'infection au cytomégalovirus.

La proportion de patients ayant interrompu le traitement à cause des effets secondaires sur la période de sept ans est de 3,19 %. Pour les patients ayant été traités par INF et par placebo, les taux étaient respectivement de 6,17 % et 3,35 % sur une période de trois ans. Les cancers, les réactions liées à la perfusion et les infections sont les causes les plus fréquentes de ces interruptions.

Il y a eu en tout 26 décès liés au traitement dans les essais cliniques pour un taux de 0,14 par année de traitement. Les causes les plus fréquentes sont les suicides (n = 7), les infections (n = 4), les cancers (n = 4) et les accidents cardio-vasculaires (n = 3). Il n'y a pas de lien entre la durée du traitement et les décès.

Table 3. Adverse Events (Safety Population).*

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)

* Shown are data collected during the double-blind, controlled treatment period. Table S5 in the Supplementary Appendix provides an up-to-date list of adverse events (including serious adverse events) for the pooled trials, including data that were based on information available as of January 20, 2016. The safety population included all the patients who received any study drug. Data for patients who underwent randomization and received a therapy that was different from that intended are summarized according to the therapy actually received. Patients who did not undergo randomization but who received a study drug were included in the safety population, and their data are summarized according to the therapy actually received.

† Infections were identified either as adverse events as defined in the *Medical Dictionary for Regulatory Activities* infections system organ class "infections and infestations" or as an adverse event with pathogen information provided.

‡ The neoplasms reported in the OPERA I trial were ductal breast carcinoma (in two patients) and renal cancer (in one) in the ocrelizumab group and mantle-cell lymphoma (in one) in the interferon beta-1a group. The neoplasms reported in the OPERA II trial were malignant melanoma (in one patient) in the ocrelizumab group and squamous-cell carcinoma (in one) in the interferon beta-1a group. For an up-to-date list of all additional neoplasms recorded in the latest extended safety follow-up analysis of all exposure until June 30, 2016, (including open-label extension data) across the OPERA I, OPERA II, ORATORIO, and phase 2 trials of ocrelizumab in patients with multiple sclerosis, see the Supplementary Appendix of Montalban et al.²⁴

§ Deaths occurring during the trials were due to suicide (one in the ocrelizumab group in the OPERA II trial and one in the interferon beta-1a group in the OPERA I trial) and mechanical ileus (one in the interferon beta-1a group in the OPERA II trial).

¶ Serious infections and infestations reported in the ocrelizumab group were appendicitis (in three patients), cellulitis (in two), pyelonephritis (in two), and biliary sepsis, device-related infection, herpes simplex infection, pneumonia, and upper respiratory tract infection (in one patient each). Serious infections and infestations reported in the interferon beta-1a group were appendicitis (in three patients), limb abscess (in two), injection-site cellulitis (in two), pneumonia (in two), urinary tract infection (in two), and acute tonsillitis, anal abscess, infective cholecystitis, cystitis, infectious enterocolitis, viral gastritis, gastroenteritis, perirectal abscess, staphylococcal septic arthritis, staphylococcal sepsis, tooth infection, viral infection, and viral pericarditis (in one patient each).

Figure 35 : Comparaison des effets indésirables observés pendant. Les essais OPERA I et II (III)

DONNÉES HÉMATOLOGIQUES

Le nombre moyen de lymphocytes a diminué d'environ 15 % au bout de douze semaines de traitement dans les essais OPERA I, OPERA II et ORATORIO. Cela s'explique par le mécanisme d'action de la molécule qui diminue le taux de lymphocytes B dans le sang. La proportion de patients qui a subi un épisode de lymphopénie (avec un nombre total de lymphocytes $< 0,7 \times 10^9 / L$) est de 5,3 % pour les groupes ocrélizumab contre 12,8 % dans le groupe interféron bêta-1a pendant les essais OPERA I et II et de 6,8% pour les groupes

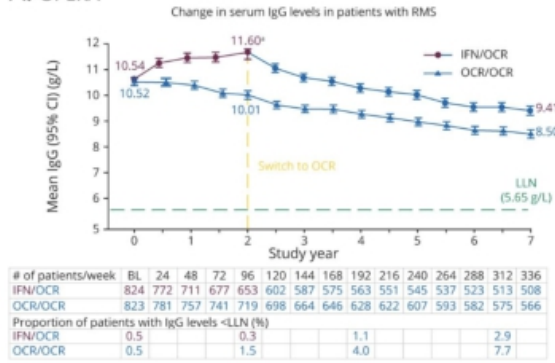
ocrélizumab contre 5,0 % dans le groupe placebo pendant l'essai ORATORIO. Aucun épisode de lymphopénie avec un nombre total de lymphocytes $< 0,2 \times 10^9 / L$ n'a été rapporté (108).

En ce qui concerne les lymphocytes T CD3+, on observe une diminution inférieure à 6% en deux semaines de traitement pendant les essais de phase 3. Cela s'explique surtout par la déplétion rapide des lymphocytes CD8+, parce que la diminution des CD4+ n'est pas significative. Par ailleurs, la diminution du taux de lymphocytes B dans les tissus lymphoïdes provoque un changement dans la régulation homéostatique des cellules entre le sang et les nœuds lymphatiques. On observe également que le répertoire de lymphocytes T reste diversifié ce qui montre que la fonction de présentation des antigènes par les lymphocytes B persiste pendant le traitement. De plus, après la période d'observation de sept ans, le taux de lymphocytes T revient dans les normes chez la plupart des patients.

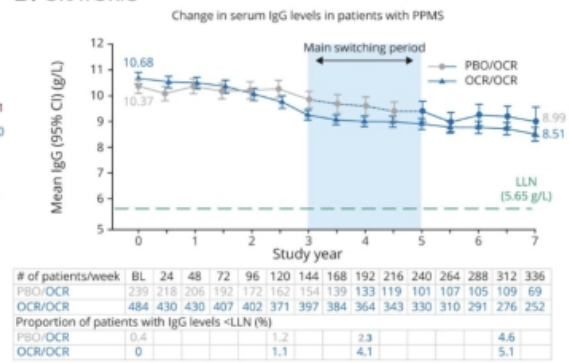
Le taux de neutrophiles reste stable et dans les normes pendant les études de phase 3. Pendant les essais OPERA I et II, des neutropénies (nombre total de neutrophiles $< 1,5 \times 10^9 / L$) sont survenues chez 4,4 % des patients pour les groupes ocrélizumab contre 18,2 % dans le groupe INF et chez 4,6 % pour les groupes ocrélizumab contre 1,7 % dans le groupe placebo pendant l'essai ORATORIO. Neuf cas importants de neutropénie ont été répertoriés sur 5 680 patients, dont sept patients symptomatiques et quatre patients traités par filgrastim. Les changements observés sur les taux de neutrophiles sont le plus souvent transitoires.

Sur une période de sept ans de traitement par ocrélizumab, on observe une diminution de 55,8 % d'immunoglobulines M dans les essais OPERA I et II, caractérisée par une chute importante en début de traitement suivie d'un ralentissement. Les immunoglobulines G (IgG) diminuent d'environ 2,99 % par an en moyenne, et les données sont semblables en ce qui concerne les immunoglobulines A. Ces données sont retrouvées de façon similaire dans l'essai ORATORIO. Les taux d'IgG sont restés dans les normes pour la plupart des patients pendant les sept ans de traitement. L'âge, l'IMC, la durée de la maladie et le traitement par un autre TMM avant l'ocrélizumab n'influencent pas la diminution du taux d'IgG chez les patients traités par ocrélizumab. Cependant, on retrouve en moyenne un taux d'IgG plus élevé chez les femmes.

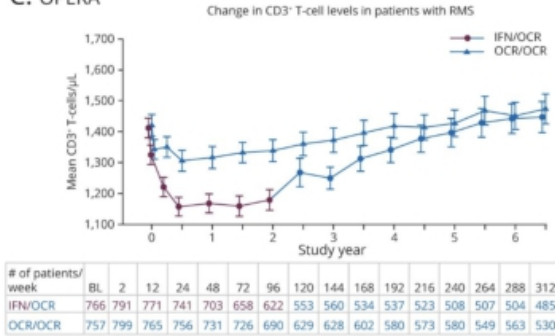
A. OPERA



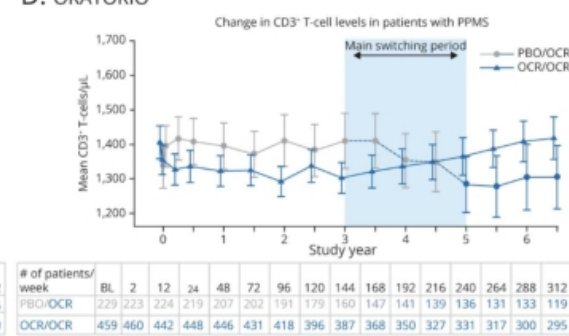
B. ORATORIO



C. OPERA



D. ORATORIO



Data cutoff: January 2020. Change in serum levels of IgG from baseline (BL) through the CTP and OLE periods of the pooled OPERA studies (A) and the ORATORIO study (B). Change in CD3⁺ T-cell levels from BL through the CTP and OLE periods of the pooled OPERA studies (C) and the ORATORIO study (D). Data on proportion of patients with immunoglobulin (Ig) levels < lower limit of normal (LLN) shown only until week 312, as data at week 336 are not mature. Data at week 336 on change in T-cell levels are not shown as data are not mature. The proportion of patients randomized to ocrelizumab (OCR) in the OPERA population with IgG levels < LLN was 1.5% at week 96 and 7.7% at week 312 (OCR/OCR data). Similarly, the proportion of patients randomized to OCR in the ORATORIO population with IgG levels < LLN was 1.1% at week 120 and 5.1% at week 312 (OCR/OCR data). ⁹In patients treated with interferon (IFN), an increase in serum IgG levels was observed over a 2-year period. This is consistent with previous findings from other groups.¹⁰ CD = cluster of differentiation; CI = confidence interval; PBO = placebo; RMS = relapsing multiple sclerosis.

et II et ORATORIO (114)

Aucune association entre les taux de lymphocytes ou de neutrophiles et le nombre d'effets indésirables n'a cependant été démontrée. En revanche, un taux diminué d'IgG (< 5,65 g/L) pourrait avoir une influence négative : en effet, sur les 2 092 patients-années étudiés en phase 3, 15 ont eu un effet secondaire alors que leur taux d'IgG était inférieur à la limite basse de la norme. Il faut néanmoins noter que la sévérité, la durée et l'issue des infections chez ces patients restent similaires à celles observées chez les autres patients traités par ocrélizumab et chez les patients atteints de SEP en général.

En comparaison à la diminution des taux d'immunoglobulines, l'immunité humorale spécifique contre certaines infections virales (les oreillons, la rubéole, le virus de la varicelle et du zona) et bactériennes (*S. pneumoniae*) est préservée pendant deux ans.

Les effets de l'ocrélizumab sur la réponse humorale contre certains vaccins sont aussi décrits dans l'étude VELOCE, qui montre que les patients traités par ocrélizumab gardent, même si elle est diminuée, une réponse humorale efficace malgré la baisse des taux de lymphocytes B circulants. Cela s'explique en partie par les cellules B mémoire des tissus qui sont abondantes dans la rate et le foie et qui ne sont pas totalement supprimées par le traitement. En effet, les analyses de dons d'organes montrent que les lymphocytes B

tissulaires sont spécifiques et différents des cellules sanguines. Les patients devant se faire vacciner doivent tout de même le faire préférentiellement deux ou quatre semaines avant le début du traitement par ocrélizumab, respectivement pour les vaccins non-vivants ou vivants atténués. Ce délai permet de respecter le temps nécessaire au système immunitaire pour être efficace et de garantir la sécurité du patient au début du traitement. Pour les vaccins non-vivants nécessitant deux doses, la première est administrée douze semaines après la première injection d'ocrélizumab et la deuxième quatre semaines après l'injection suivante d'ocrélizumab.

Comme avec tous les anticorps thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité avec l'ocrélizumab. Cependant, l'ocrélizumab est un anticorps humanisé et sa nature permet d'expliquer le faible taux de patients chez lesquels on a retrouvé des anticorps antimolécule (12 patients sur 1 311, soit 0,9 %).

CONCLUSION

Les données recueillies pendant les essais cliniques de phase 3 montrent que les effets secondaires induits par l'ocrélizumab sont comparables à ceux induits par INF ou placebo. La sécurité reste stable dans le temps pendant les OLE, et la faible proportion de patients qui a dû interrompre le traitement suggère une utilisation possible sur le long terme.

L'effet indésirable le plus fréquent est la réaction liée à la perfusion. Cet effet secondaire peut être limité par la prémédication par corticoïdes et antihistaminiques, et la plupart des patients n'en a pas fait l'expérience. Par ailleurs, la réaction devient moins importante avec le nombre d'injections.

L'herpès est l'unique cluster d'infections potentiellement opportuniste, mais le taux de contamination reste peu élevé et l'association entre le risque de contamination et le traitement par ocrélizumab n'est pas établi.

L'effet plus sélectif de l'ocrélizumab sur le système immunitaire pourrait expliquer le faible taux d'effets indésirables graves et sa stabilité sur la période de sept ans. En effet, l'ocrélizumab a une action limitée sur l'immunité innée. Concernant l'immunité adaptative, la baisse initiale du taux de lymphocytes, qui touche principalement la lignée des lymphocytes B, se stabilise dans le temps en continuant le traitement.

Le taux de mortalité observé pendant les études cliniques reste inférieur à celui observé après la mise sur le marché. Il faut néanmoins rappeler que les patients tendent à être plus âgés, ont été diagnostiqués depuis plus longtemps, sont plus souvent dans des phases actives de la maladie et ont souvent plus de comorbidités que la population des études.

Le suivi en post marketing permettra de continuer d'assurer l'utilisation de l'ocrélizumab en toute sécurité sur le long terme avec un nombre de patients grandissant et plus

hétérogène. Il est important de rappeler que d'autres facteurs de risques comme l'âge, l'IMC, les comorbidités, le niveau de handicap, et l'utilisation antérieure d'autres TMM peuvent influencer le risque d'effets secondaires.

L'utilisation d'ocrélizumab pendant sept ans en essai de phase 3 et dans une utilisation élargie de plus de trois ans dans les études du monde réel montrent un profil d'innocuité acceptable dans une population relativement hétérogène.

Conclusion

L'ocrelizumab est le premier médicament ayant eu une AMM dans le traitement de la sclérose en plaques progressive primaire à un stade précoce chez l'adulte. Les études cliniques montrent également une meilleure efficacité dans la prise en charge de la sclérose en plaques récurrente-rémittente par rapport aux interférons. Les études de phase 3 et d'OLE montrent aussi qu'un traitement précoce et continu ralentit davantage la progression de l'incapacité après 5 ans pour les formes récurrentes et primaires progressives.

Concernant le profil de sécurité, les effets indésirables sont comparables aux autres traitements disponibles sur le marché malgré un risque accru d'infections parfois graves. L'effet indésirable le plus fréquent est la réaction liée à la perfusion, que l'on peut anticiper grâce à une prémédication par anti-histaminique, cortisone et antipyrétique.

La posologie permet aussi d'améliorer le confort du patient car les doses d'ocrelizumab sont administrées en perfusion intraveineuse unique de 600 mg tous les 6 mois. C'est plus pratique que les injections hebdomadaires ou quotidiennes requises pour certains traitements et que les doses orales quotidiennes requises pour d'autres.

C'est donc une avancée majeure dans la prise en charge globale de la sclérose en plaques, qui ouvre des perspectives pour ralentir durablement la maladie — et pour certains patients, stabiliser voire préserver leur autonomie plus longtemps.

Bibliographie

1. « Sclérose en plaques », *Inserm*, 23/06/2017, <<https://www.inserm.fr/dossier/sclérose-en-plaques-sep/>>. Consulté le 16/04/2025.
2. « Atlas of MS », *MS international federation*, <<https://atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms>>. Consulté le 16/04/2025.
3. Ouallet J.-C., Brochet B., « Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques », *EMC-Neurologie*, 1(4), 2004, pp. 415–457.
4. Pierret C., et al., « Prevalence of multiple sclerosis in France in 2021: Data from the French health insurance database », *Revue Neurologique*, 180(5), 2024, pp. 429–437.
5. Fromont A., et al., « Epidémiologie de la sclérose en plaques : la particularité française », *Revue neurologique*, 165, 2009, pp. 671-675.
6. Leray E., et al., « Epidemiology of multiple sclerosis », *Revue Neurologique*, 172(1), 2016, pp. 3–13.
7. « L'Observatoire français de la sclérose en plaques (OFSEP) », *Edmus*, <<https://www.edmus.org/fr/proj/observatoire.html>>. Consulté le 16/04/2025.
8. Vukusic S., Confavreux C., « Histoire naturelle de la sclérose en plaques », *La Presse médicale*, 39(3), 2010, pp. 359-362.
9. Whitacre C., et al., « A Gender Gap in Autoimmunity ». *Science (American Association for the Advancement of Science)*, 283(5406), 1999, pp. 1277–1278.
10. Harbo H-F., et al., « Sex and gender issues in multiple sclerosis » *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 6(4), 2013, pp. 237-248.
11. El-Etr M., et al., « Sex steroids and multiple sclerosis », *Médecine & Longévité*, 1(1), 2009, pp. 3-11.
12. Compston A., Coles A., « Multiple sclerosis », *The Lancet (British Edition)*, 372(9648), 2008, pp. 1502–1517.
13. Dyment D., et al., « Genetics of multiple sclerosis ». *Lancet Neurology*, 3(2), 2004, pp. 104–110.
14. Labalette M., et al., « Le complexe majeur d'histocompatibilité humain (HLA). Polymorphisme et présentation des antigènes aux lymphocytes T », *Cours magistral de l'Université numérique en santé et sport (UNESS)*, <<https://archives.uness.fr/sites/campus-unf3s-2015/UNF3Smiroir/campus-numeriques/maieutique/UE-immunologie/page82-4.-complexe-majeur-d0027histocompatibilite.pdf>>. Consulté le 06/05/2025.
15. Browne P., et al., « Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity », *Neurology*, 83(11), 2014, pp. 1022–1024.

16. Capron B., SEP, la sclérose en plaques : une affection dysimmunitaire. *CHU de Charleroi*, 2012. <<http://www.chu-charleroi.be/RMC/Render.aspx?doc=fSeERrCAuZ9Bvlh7ukB97w==&crc=4hVkv5P7ZA4ZcEYqv>>. Consulté le 06/05/2025.
17. Nessah L., Daoudi S. « HLA et SEP : corrélation clinique et paraclinique », *Revue neurologique*, 172, 2016, pp. 87-88.
18. Thompson A., et al., « Multiple sclerosis », *Lancet*. 391(10130), 2018, pp.1622-1636.
19. Adorini L., Penna G. « Dendritic cell tolerogenicity: a key mechanism in immunomodulation by vitamin D receptor agonists » *Human Immunology*, 70(5), 2009, pp. 345– 352.
20. Schoindre, Y., et al., « Vitamine D et auto-immunité. Première partie : aspects fondamentaux », *La revue de médecine interne*, 33(2), 2012, pp. 80-86.
21. McLeod J., et al., « Migration and multiple sclerosis in United Kingdom and Ireland immigrants to Australia: a reassessment. *Journal of neurology*, 259(4), 2012, pp.684-693.
22. Cabre P., et al., « Role of return migration in the emergence of multiple sclerosis in the French West Indies », *Brain*, 128(12), 2005, pp. 2899-2910.
23. Balfour H., et al., « Infectious mononucleosis. » *Clinical & transactional immunology*, 4(2), 2015, p. 33.
24. Bray P., et al., « Epstein-Barr Virus Infection and antibody synthesis in patients with multiple sclerosis », *American Neurological Association*, 40(7), 1983, pp. 406-408.
25. Sumaya C., et al., « Epstein-Barr Virus antibodies in multiple sclerosis » *American Neurological Association*, 37(2), 1980, pp. 94-96.
26. Thacker E., et al., « Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis », *Annales of Neurology*, 59, 2006, pp. 499–503.
27. Simon K., et al., « Epstein-Barr virus neutralizing antibody levels and risk of multiple sclerosis », *Multiple Sclerosis*, 18, 2012, pp. 1185–1187.
28. Ascherio A., « Environmental factors in multiple sclerosis », *Expert Review of Neurotherapeutic*, 13, 2013, pp. 3–9.
29. Confavreux, C., « Vaccination contre l'hépatite B et sclérose en plaques », *La Presse médicale*, 34(17), 2005, pp. 1205-1208.
30. Confavreux C., « Vaccinations et sclérose en plaques. Brochure destinée au patient atteint de sclérose en plaque ou à son entourage », *ARSEP*, 2010.
31. Brassard D., « Physiopathologie de la sclérose en plaque », *La Presse Médicale*, 39, 2010, pp. 341-348.
32. Bach J-F., « The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases », *La revue de Médecine interne*, 34, 2013, pp. 479-486.
33. Hawkes C., « Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metanalysis », *Multiple Sclerosis*, 13(5), 2007, pp. 610–615.

34. Hernán M., et al., « Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis » *Brain*, 128(6), 2005, pp. 1461–1465.
35. Schreiner T-G., Genes, T-M. « Obesity and Multiple Sclerosis—A Multifaceted Association », *Journal of Clinical Medicine*, 10(12), 2021, p. 2689.
36. Munger K., et al., « Body size and risk of MS in two cohorts of US women », *Neurology*, 73(19), 2009, pp. 1543-1550.
37. Swank R., Goodwin J., « Rev. of Review of MS patient survival on a Swank low saturated fat diet », *Nutrition*, 19(2), 2003, pp. 161–162.
38. Rodríguez Murúa S., « The Immune Response in Multiple Sclerosis », *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 17, 2022, pp. 121–139.
39. « La sclérose en plaques, Haute autorité de santé, <https://www.has-sante.fr/jcms/c_272001/fr/la-sclerose-en-plaques>. Consulté le 08/05/2025.
40. Kremenchutzky M., et al., « The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. Progressive-relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: a re-evaluation », *Brain*, 122(10), 1999, pp. 1941-1949.
41. Marcus J., Waubant E., « Updates on Clinically Isolated Syndrome and Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis », *Neurohospitalist*, 3(2), 2013, pp. 65–80.
42. « La sclérose en What ? », *Notre sclérose*, <<https://www.notresclerose.org/la-sclerose-en-plaques/formes-et-evolution>>. Consulté le 13/05/2025.
43. Lublin, F., et al., « Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions », *Neurology*, 83(3), 2014, pp. 278–286.
44. Kwiatkowski A., « Actualisation des aspects cliniques et des critères diagnostiques de la sclérose en plaques », *Pratique neurologique*, 10(2), 2019, pp. 118-125.
45. « Quels sont les mécanismes biologiques de la sclérose en plaques (SEP) ? », *Institut du cerveau*, <<https://institutducerveau.org/fiches-maladies/sclerose-en-plaques-sep/mecanismes-biologiques-sclerose-en-plaques-sep>>. Consulté le 17/07/2025.
46. Chanal M., *Macrophages/Microglie et formes progressives dans la sclérose en plaques. Analyse histologique et moléculaire*, mémoire de biologie cellulaire : École pratique des hautes études, Grenoble, 2010.
47. Reizine D., et al., « Barrière hématoencéphalique », *EMC – Radiologie et imagerie médicale [...]*, 1(1), 2006, pp. 1-9.
48. Dendrou C., et al., « Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews. Immunology*, 15(9), 2015, pp. 545–558.
49. Copin J., Gasche Y., "Morphologie et physiologie de la barrière hématoencéphalique », *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*, 22(3), 2003, pp. 202-214.
50. Poirier J., et al., « Hemato-encephalic barriers. Morphologic data » *La revue de médecine interne*, 4(2), 1983, pp. 131-144.

51. Greene C., Campbell M., « Tight junction modulation of the blood brain barrier: CNS delivery of small molecules, » *Tissue barriers*, 4(1), 2016.
52. Louveau A., et al., « Revisiting the concept of CNS immune privilege », *Trends in Immunology*, 2015, 36(10), 2015, pp. 569–577.
53. Yednock T., et al., « Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against alpha 4 beta 1 integrin », *Nature*, 356, 1992, pp. 63-66.
54. Salou M., et al., « Immunité adaptative et physiopathologie de la sclérose en plaques ». *Revue de médecine interne*, 34, 2013, pp. 479-486.
55. Vermesch P., « Immunologie de la sclérose en plaques : évolution des concepts », *Revue neurologique*, 164, 2008, pp. 138-146.
56. Fujiwara N., Kobayashi K., « Macrophages in inflammation » *Current Drug Targets. Inflammation and Allergy*, 4, 2005, pp. 281-286.
57. Kivisakk P., et al., (2002) « T-cells in the cerebrospinal fluid express a similar repertoire of inflammatory chemokine receptors in the absence or presence of CNS inflammation : implications for CNS trafficking », *Clinical and Experimental Immunology*, 129, 2022, pp. 510-518.
58. Stys P., Tsutsui S., (2019). « Recent advances in understanding multiple sclerosis » *F1000 Research*, 8, 2019, p. 2100.
59. Nicol B., et al., « The autoimmune concept of multiple sclerosis », *Presse Médicale*, 44(4), 2015, pp. 103-112.
60. Bielekova B., et al., « Regulatory CD56(bright) natural killer cells mediate immunomodulatory effects of IL-2/Ralpha-targeted therapy (daclizumab) in multiple sclerosis », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(15), 2006, pp. 5941-5946.
61. Régent A., et al., « Humoral and cellular autoimmunity: from physiology to pathology », *La revue de médecine interne*, 30(12), 2009, pp.1-8
62. Korn T., « Pathophysiology of multiple sclerosis », *Journal of Neurology*, 255(6), 2008, pp. 2–6.
63. Simpson J., et al., « Expression of the beta-chemokine receptors CCR2, CCR3 and CCR5 in multiple sclerosis central nervous system tissue », *Journal of Neuroimmunology*, 08(1-2), 2000, pp. 192-200.
64. Bertho P-O., « Marqueurs biologiques utilisés dans le diagnostic de la sclérose en plaques », *Revue francophone des laboratoires*, 534, 2021, pp. 66-73.
65. Engelhardt B., Ransohoff R-M., « The ins and outs of T-lymphocyte trafficking to the CNS: anatomical sites and molecular mechanisms. » *Trends in Immunology*, 26, 2005, pp. 485-495.
66. Staun-Ram E., Miller A., « Effector and regulatory B cells in multiple sclerosis », *Clinical Immunology*, 184, 2017, pp. 11-25.

67. Lubetzki C., Stankoff B., « Demyelination in multiple sclerosis », *Handbook of Clinical Neurology*, 122, 2014, pp. 89-99.
68. Von Büdingen H-C., et al., « B cells in multiple sclerosis: connecting the dots », *Current Opinion in Immunology*, 23(6), 2011, pp. 713–720.
69. Arneth B., « Impact of B cells to the pathophysiology of multiple sclerosis », *Journal of Neuroinflammation*, 16(1), 2019, pp. 128-129.
70. Lubetzki C., Stankoff B., « Demyelination in multiple sclerosis » *Handbook of Clinical Neurology*, 122, 2014, pp. 89-99.
71. « Corticoïdes : Utilisations et effets secondaires », *Le Manuel MSD*, <<https://www.msmanuals.com/fr/accueil/multimedia/table/corticoïdes-utilisations-et-effets-secondaires>>. Consulté le 03/04/2025.
72. « Aphérèse thérapeutique », *Le Manuel Merck*, <<https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/hématologie-et-oncologie/médecine-transfusionnelle/aphérèse-thérapeutique>>. Consulté le 17/07/2025.
73. Dubessy A-L., Stankoff B., « Place des échanges plasmatiques dans la sclérose en plaques et la neuromyéélite optique », *Pratique neurologique*, 10, 2019, pp. 250-259.
74. « Sclérose en plaques », *Vidal*, 09/12/2025, <https://www.vidal.fr/recommandations/2712/sclérose_en_plaques/prise_en_charge/>. Consulté le 22/05/2025.
75. Lassmann H., « Pathophysiology of inflammation and tissue injury in multiple sclerosis: What are the targets for therapy », *Journal of the Neurological Sciences*, 306(1), 2011, pp. 167–169.
76. Paolicelli D., et al., « Review of interferon beta-1b in the treatment of early and relapsing multiple sclerosis », *Biologics*, 3, 2009, pp. 369–376.
77. « Résumé des caractéristiques du produit : AVONEX », *EMA Europa*, <https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/avonex-epar-product-information_fr.pdf>. Consulté le 12/06/2025.
78. « Résumé des caractéristiques du produit : Betaferon », *EMA Europa*, <https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/betaferon-epar-product-information_fr.pdf>. Consulté le 12/06/2025.
79. « Résumé des caractéristiques du produit : Rebif » <https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/rebif-epar-product-information_fr.pdf>
80. « Gamme de médicament BETAFERON », *Vidal*, <<https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/betaferon-1007.html>>. Consulté le 12/06/2025.
81. « COPAXONE 20mg/ml, solution injectable en seringue préremplie », *Base de données publique des médicaments*, <<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60082062&typedoc=R>>. Consulté le 12/06/2025.

82. « COPAXONE 20mg/ml, solution injectable en seringue préremplie », *HAS – Commission de la transparence*, <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-05/copaxone_-_ct-9471.pdf>. Consulté le 12/06/2025.
83. « Résumé des caractéristiques du produit : Tecfidera », *EMA Europa*, <https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_fr.pdf>. Consulté le 12/06/2025.
84. « Synthèse d'avis de la Commission de la transparence », *HAS*, <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-10/tecfidera_sapub_ct13005.pdf>. Consulté le 12/06/2025.
85. « AUBAGIO », *HAS – Commission de la transparence*, <https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19513_AUBAGIO_PIC_EI_INS_AvisDef_CT19513_19514.pdf>. Consulté le 12/06/2025.
86. « Résumé des caractéristiques du produit : AUBAGIO », *EMA Europa*, <https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_fr.pdf>. Consulté le 12/06/2025.
87. « Natalizumab – An Overview », *Science Direct*, <<https://www.sciencedirect.com/topics/immunology-and-microbiology/natalizumab>>. Consulté le 12/06/2025.
88. « Résumé des caractéristiques du produit : Tysabri », *EMA Europa*, <https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_fr.pdf>. Consulté le 12/06/2025.
89. Régent A., et al., « Auto-immunité humorale et cellulaire : de la physiologie à la pathologie », *Revue de médecine interne*, 30, 2009, pp. 1-8.
90. Schulze T., *Le rôle du récepteur de S1P S1P4 dans le système immunitaire*, thèse de Sciences de la vie et de la santé : Université de Lille, Lille, 2007.
91. « FINGOLIMOD », *Base de données publique des médicaments*, <<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/69834687/extrait#tab-rcp>>. Consulté le 12/06/2025.
92. « Substance active fingolimod », *Vidal*, <<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/fingolimod-23437.html>>. Consulté le 12/06/2025.
93. « Résumé des caractéristiques du produit : MAVENCLAD », *EMA Europa*, <https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_fr.pdf>. Consulté le 12/06/2025.
94. « MAVENCLAD. Guide destiné aux neurologues », *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*, <<https://ansm.sante.fr/uploads/2022/08/23/20220823-marr-mavenclad-guide-neurologue-juin-2022.pdf>>. Consulté le 12/06/2025.
95. « MITOXANTRONE ACCORD 2mg/ml solution à diluer pour perfusion », *Base de données publique des médicaments*, <<https://base-donnees->

- publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61760943&typedoc=R>. Consulté le 12/06/2025.
96. « Substance active mitoxantrone », *Vidal*, <<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/mitoxantrone-6986.html>>. Consulté le 12/06/2025.
97. « CYCLOPHAOSPHAMYDE SANDOZ 500mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion », *Base de données publique des médicaments*, <<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/68564413/extrait#tab-rcp>>. Consulté le 12/06/2025.
98. « Substance active Cyclophosphamide », *Vidal*, <<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/cyclophosphamide-1145.html>>. Consulté le 12/06/2025.
99. « METHOTREXATE ACCORD 10mg, comprimé », *Base de données publique des médicaments*, <<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60390455&typedoc=R>>. Consulté le 12/06/2025.
100. « Résumé des caractéristiques du produit : Ocrevus 300mg », *EMA Europa*, <https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_fr.pdf>. Consulté le 12/06/2025.
- 101.« KESIMPTA 20mg sol inj en stylo prérempli », *Vidal*, <<https://www.vidal.fr/medicaments/kesimpta-20-mg-sol-inj-en-stylo-prerempli-224456.html>>. Consulté le 12/06/2025.
- 102.« Résumé des caractéristiques du produit : Kesimpta 20mg », *EMA Europa*, <https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information_fr.pdf>. Consulté le 12/06/2025.
103. Vermersch P., Zéphir H., « Immunosuppression par anticorps monoclonaux dans la sclérose en plaques », *Revue Neurologique*, 163, 2007, pp. 682-687.
- 104.« Sclérose en plaques », *Vidal*, <<https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/sclerose-en-plaques-2712.html#prise-en-charge>>. Consulté le 22/05/2025.
105. Papeix C., et al.,« Traitements actuels de la sclérose en plaques », *La Presse médicale*, 39(3), 2010, pp. 381-388.
106. « Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique », *Acthera*, <https://acthera.univ-lille.fr/co/module_Acthera.html>. Consulté le 22/06/2025.
107. Covin J., *Traitement de fond par anticorps anti-CD20 dans la sclérose en plaques*, thèse de pharmacie, Université de Picardie Jules Verne, Amiens, 2020, <<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03191505v1/document>>. Consulté le 15/08/2025.
108. Lamb, Y., « Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis », *Drugs*, 82(3), 2022, pp. 323–334.
- 109.Mancinelli, C., et al., « Ocrelizumab for the Treatment of Multiple Sclerosis: Safety, Efficacy, and Pharmacology », *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 17, 2021, pp. 765–776.

110. Hartung H., et al. « Shorter infusion time of ocrelizumab: Results from the randomized, doubleblind ENSEMBLE PLUS substudy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis », *Multiple sclerosis and related disorders*, 46, 2020.
111. Hauser S., et al., (2017) « Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis », *The New England Journal of Medicine*, 376(3), 2017, pp. 221–234.
112. Hauser S., et al., (2021) « Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis », *Neurology*, 97(16), 2021, pp. 1546–1559.
113. Pape K., et al., « Comparative effectiveness of natalizumab versus ocrelizumab in multiple sclerosis: a real-world propensity score–matched study », *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 15, 2022, pp. 1–15.
114. Manchon E., et al., (2022). « Efficacy, safety and patient reported outcomes in patients with active relapsing multiple sclerosis treated with ocrelizumab: Final results from the PRO-MSACTIVE study », *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 68, 2022, pp. 104-109.
115. Popescu B., et al., « Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? » *Continuum Lifelong Learning Neurology*, 19(4), 2013, pp. 901-921.
116. Reder A., et al., « Baseline Characteristics of the CHORDS Study Population: A Phase III Trial to Evaluate the Effectiveness and Safety of Ocrelizumab in Patients With RRMS Who Had Disease Activity With Prior Disease-Modifying Therapies (P6.370) », *Neurology*, 90(15), 2018.
117. Sorensen P., (2005). « Multiple sclerosis: pathophysiology revisited », *Lancet Neurology*, 4(1), 2005, pp. 9–10.
118. Zéphir H., « Progress in understanding the pathophysiology of multiple sclerosis », *Revue Neurologique*, 174(6), 2018, pp. 358–363.
119. Kremenutzky M., et al., « The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study », *Brain*, 122, 1999, pp. 625-639.
120. Hoballah N., *La sclérose en plaques : histoire, physiopathologie et thérapeutiques actuelles*, thèse de pharmacie : Université de Pharmacie, Grenoble, 2018.
121. Azouni Rajhi M., *La sclérose en plaques : physiopathologie, thérapeutiques actuelles et futures*, thèse de pharmacie : Université de Pharmacie, Grenoble, 2015.
122. Leprieur A., *Sclérose en plaques : la maladie et les avancées thérapeutiques*, thèse de pharmacie : Université de Caen Normandie, Caen, 2019.
123. Mathey G., *Nouvelle histoire « naturelle » de la sclérose en plaques à l'ère des nouvelles classifications et des thérapeutiques*, thèse de Sciences de la vie et de la santé : Université de Lorraine, Nancy, 2021.

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2025/2026

Nom : LOEUILLET
Prénom : WILLIAM

Titre de la thèse : La place de l'Ocrelizumab dans le traitement de la sclérose en plaques

Mots-clés : sclérose en plaques ; démyélinisation ; ocrélizumab ; OPERA I ; OPERA II ; CD20 ; lymphocyte ; immunoglobuline ; traitement de fond ; effets secondaires ; ORATORIO ; lésion

Résumé :

L'ocrélizumab est le premier médicament ayant eu une AMM dans le traitement de la sclérose en plaques progressive primaire à un stade précoce chez l'adulte. Les études cliniques montrent également une meilleure efficacité dans la prise en charge de la sclérose en plaques récurrente-rémittente par rapport aux interférons. Les effets indésirables sont comparables aux autres traitements disponibles sur le marché.
L'ocrélizumab est administré en perfusion intraveineuse unique de 600 mg tous les 6 mois.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Pr. C. Carnoy (Immunologie - Département de Pharmacie - UFR3S - Université de Lille)

Directeur, conseiller de thèse : Dr. Emmanuel Hermann - Maître de Conférences (Lecturer) - Responsable DEUST Santé & Environnement

Examineur : Monsieur le Docteur Bruno Frimat (Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique - Département de pharmacie - UFR3S - Université de Lille)

Assesseur(s) : Monsieur Ghadimi Sassan