



HAL
open science

Traitement de fond par anticorps anti-CD20 dans la sclérose en plaques

Juliette Covin

► **To cite this version:**

Juliette Covin. Traitement de fond par anticorps anti-CD20 dans la sclérose en plaques. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03191505

HAL Id: dumas-03191505

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03191505>

Submitted on 7 Apr 2021

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

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

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue le 11/06/2020

Par Juliette COVIN

**TRAITEMENT DE FOND PAR ANTICORPS ANTI-CD20
DANS LA SCLÉROSE EN PLAQUES**

Jury :

Président	Pr Sophie LIABEUF
Directeur	Dr Inès MASMOUDI
Membres	Dr Maïté LIBESSART
	Dr Angélique LEMAIRE

Table des matières

Table des matières	2
Remerciements	5
Liste des abréviations	6
I. La sclérose en plaques	8
1. Physiopathologie	8
2. Les différents types d'atteinte de la SEP	8
3. Les différentes formes de SEP et leur critères diagnostiques	9
4. Epidémiologie	11
5. Traitement de fond	11
a. SEP-RR	11
Les immunomodulateurs	12
Les immunosuppresseurs	12
b. SEP-PP et SEP-SP	14
II. Implication des lymphocytes dans la SEP et mécanisme d'action des AC anti-CD20	15
1. Généralités sur le système immunitaire	15
2. Implication du système immunitaire dans la SEP	16
a. Physiopathologie de l'immunité innée dans la SEP	16
b. Physiopathologie des LT dans la SEP	16
c. Physiopathologie des LB dans la SEP	17
LB et immunité humorale dans la SEP	17
LB en tant que CPA dans la SEP	17
LB et cytokines dans la SEP	18
Attrait des LB dans le SNC dans la SEP	18
d. Bases physiopathologiques des AC anti-CD20 et SEP	18
3. Mécanisme d'action des anti-CD20	18
a. Activité thérapeutique grâce à la déplétion des LB	19
b. Activité thérapeutique grâce à la déplétion des LT	19

III.	Les AC anti-CD20 dans la SEP	21
1.	Structure et mécanisme d'action	21
2.	Pharmacodynamie et pharmacocinétique	23
3.	Efficacité	26
a.	SEP récurrente	26
	Rituximab	26
	Ocrelizumab	27
	Ofatumumab	28
	Résumé de l'efficacité des AC monoclonaux anti-CD20 dans la SEP-RR	30
b.	SEP-PP	30
	Ocrelizumab	30
	Rituximab	31
	Synthèse des résultats d'ocrelizumab et du rituximab dans la SEP-PP	32
4.	Sécurité	32
a.	Réaction liée à la perfusion	33
b.	Infections	34
c.	LEMP	34
d.	Tumeurs malignes	35
e.	Grossesse	35
f.	Autres risques	35
g.	Gestion de la limitation du risque	36
5.	Données légales et économiques	36
IV.	Discussion	38
1.	Modification des schémas d'administration	38
2.	Futur anti-CD20 et apparentés	38
3.	Efficacité des traitements dans les formes progressives	39
4.	Etudes futures souhaitées	39

V. Conclusion	41
VI. Bibliographie	42
VII. Annexes	50
Résumé	52

Remerciements

Madame le Professeur Sophie Liabeuf, pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury. Veuillez trouver ici le témoignage de mes sincères remerciements et de ma profonde reconnaissance.

Madame Maïté Libessart, pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements.

Madame Angélique Lemaire, pour l'honneur vous me faites d'être présent ce jour et de siéger parmi les membres de ce jury. Veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements.

Madame Inès Masmoudi, merci d'avoir accepté de diriger cette thèse et pour ton encadrement dans ce travail.

Un grand merci également...

A mes parents et toute ma famille, pour avoir toujours été là pour moi.

A Félix, d'embellir mon quotidien.

A mes amis, pour tous les bons moments partagés.

Liste des abréviations

- 9HPT : nine Hole Peg Test
- AC : Anticorps
- ADCC : Antibody Dependent Cell-mediated cytotoxicity, cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps
- AG : Antigènes
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- AUC : aire sous la courbe (Area Under Curve)
- AUCt : AUC en fonction du temps
- BHE : Barrière Hémato-Encéphalique
- CD : Cluster de Différenciation
- CDC : Complement Dependent Cytotoxicity (cytotoxicité dépendante du complément)
- CJP : Critère de Jugement Principal
- Cmax : Concentration maximale
- CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
- CPA : Cellule Présentatrice d'Antigènes
- DS : Dissémination Spatiale
- DT : Dissémination Temporelle
- EAE : Encéphalite Auto-immune Expérimentale (modèle expérimental animal de SEP)
- EBV : Epstein Barr Virus
- EDSS : Expanded Disability Status Scale
- GM-CSF : Granulocytes Macrophages Colony Stimulating Factor
- IV : Intra-Veineux
- JCV : JC virus
- LB : Lymphocyte B
- LCR : Liquide Céphalo Rachidien
- LEMP : Leuco-Encéphalopathie Multifocale Progressive
- LT : Lymphocyte T
- LTh : Lymphocytes T helper
- MBP : Myelin Basic Protein
- MFIS : Modified Fatigue Impact Scale
- MOG : Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein
- MSFC : Multiple Sclerosis Functional Composite
- PLP : ProteoLipid Protein
- PO : Per Os
- NK : Natural Killer

- NORB : Névrite Optique Rétro Bulbaire
- SC : Sous-Cutanée
- SEP : Sclérose En Plaques
- SEP-R : Sclérose En Plaques Récurrente
- SEP-RR : Sclérose En Plaques de forme Récurrente Rémittente
- SEP-P : Sclérose En Plaques Progressive
- SEP-PP : Sclérose En Plaques Primaire Progressive
- SMR : Service Médical Rendu
- T25FW : Timed 25-Foot Walk (temps de marche sur une distance de 25 pieds soit 7.62 mètres)
- Tfh : lymphocytes T folliculaires helper
- TLR : Toll-Like Receptor
- Treg : lymphocytes T régulateurs

I. La sclérose en plaques

1. Physiopathologie

La sclérose en plaques (SEP) est une pathologie dysimmunitaire du système nerveux central (cerveau et moelle épinière). A la fin du XIXème siècle, Charcot, qui exerçait à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière, est le premier à définir la présentation clinique et décrire l'anatomopathologie de la maladie(1).

Sa physiopathologie est complexe et n'est pas encore entièrement élucidée. Deux principaux mécanismes sont en jeu dans la physiopathologie de la SEP : une inflammation, et une neurodégénérescence(2). Ces deux mécanismes sont présents dans la SEP-récurrente rémittente (SEP-RR) et la SEP-progressive (SEP-P) (englobant primaire progressive (PP) et secondairement progressive (SP)), mais à des degrés différents. L'inflammation, causant une démyélinisation, serait à l'origine de l'activité qu'elle soit clinique (poussée) ou radiologique (nouvelle lésion T2 et/ou prise de contraste). Elle est actuellement la principale cible thérapeutique dans la SEP. La neurodégénérescence, définie par une perte axonale (atrophie), serait à l'origine de la progression (aggravation clinique en l'absence de poussée).

2. Les différents types d'atteinte de la SEP

Il est nécessaire dans un premier temps de distinguer deux types d'atteintes : les poussées et la progression. Une poussée est définie comme l'apparition d'un symptôme neurologique durant plus de vingt-quatre heures. L'évolution se fait avec une récupération complète ou avec des séquelles. La progression est définie comme l'aggravation neurologique sur un an, sans lien avec une poussée.

Les atteintes cliniques de la SEP sont polymorphes. Elles peuvent concerner tout le système nerveux central, ainsi que le nerf optique (expliqué par son embryogénèse). Ainsi les différentes atteintes peuvent en découler : syndrome pyramidal, syndrome cérébelleux, baisse d'acuité visuelle, atteinte des paires crâniennes (par lésion de leur noyau au sein du tronc cérébral), troubles vésicosphinctériens, troubles neurocognitifs et déficit sensitif (qu'il soit proprioceptif, thermoalgique et/ou épicritique). L'évaluation clinique se fait d'ailleurs à l'aide du score EDSS (annexe 1), prenant en compte ces différents paramètres fonctionnels (respectivement : pyramidal, cérébelleux, visuel, tronc cérébral, vésicosphinctérien, mental, sensitif)(3).

D'un point de vue topographique :

- L'atteinte du nerf optique donnera des Névrite Optique Rétro-Bulbaire (NORB), associant baisse d'acuité visuelle et douleur rétro-orbitaire.
- L'atteinte de la moelle épinière donnera des myélites, avec une atteinte clinique préférentielle des membres inférieurs, ou des quatre membres, et des troubles vésicosphinctériens.
- L'atteinte cérébrale sera préférentiellement soit périventriculaire, soit juxtacorticale, soit infratentorielle (tronc cérébral et cervelet). L'atteinte du tronc cérébral donnera principalement une atteinte des paires

crâniennes ou une ophtalmoplégie internucléaire. L'atteinte du cervelet donnera un syndrome cérébelleux statique et/ou cinétique. L'atteinte encéphalique donnera principalement un déficit sensitivomoteur hémicorporel complet ou partiel.

3. Les différentes formes de SEP et leur critères diagnostiques

En 1996, la NMSS (National Multiple Sclerosis Society) a défini quatre formes de SEP(4) (figure 1):

- RR définie par la présence de poussées et une récupération partielle ou complète.
- SP définie par une progression suivant une forme RR.
- PP ayant une phase progressive d'emblée.
- Et une forme progressive avec poussées (PR).

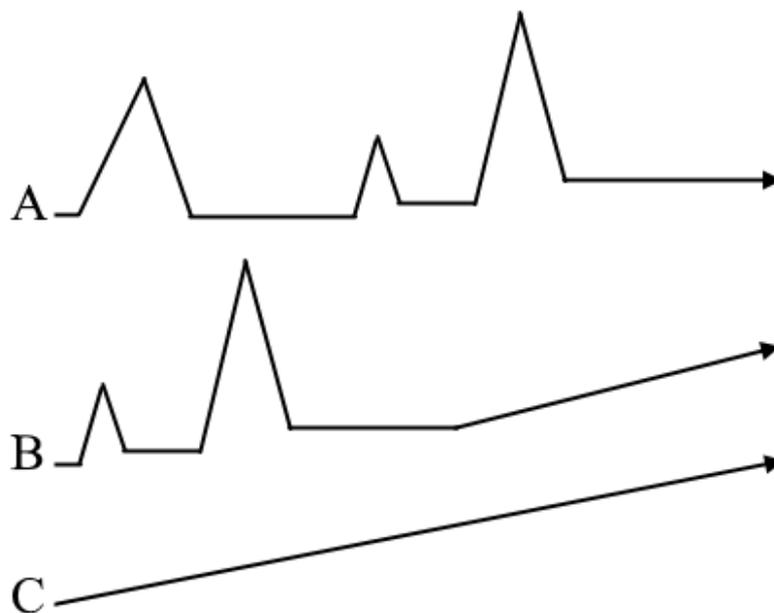


Figure 1 : formes de SEP selon la NMSS : (A) Récurrenente Rémittente, (B) Secondairement Progressive, (C) Primaire Progressive

En 2013, cette classification a été révisée, en y incluant(5) :

- Les syndromes cliniques isolés (CIS) : une atteinte inflammatoire isolée ne regroupant pas les critères diagnostiques de SEP.
- Les syndromes radiologiquement isolés (RIS) définis par la présence des critères diagnostiques de SEP à l'IRM, sans atteinte clinique.
- Et en prenant en compte la présence d'activité ou non (pour les formes RR, SP et PP), et de progression ou non (PP et SP). Les formes actives sont caractérisées par la présence de poussée clinique et/ou d'une prise de gadolinium et/ou d'une nouvelle lésion T2 à l'IRM cérébrale.

Le diagnostic de SEP s'appuie sur des éléments cliniques et paracliniques, parmi les plus importants l'IRM et l'étude du LCR. L'IRM cérébrale recherche des lésions démyélinisantes dans des zones

préférentielles (périvericulaire, juxtacorticale/corticale, infratentorielle, médullaire) apparaissant sous la forme d'hypersignal T2 ou T2FLAIR (figure 2). L'isofocalisation du LCR consiste en une migration des immunoglobulines du LCR et du sérum pour leur comparaison, à la recherche d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines (figure 3). Les critères diagnostiques de Mac Donald 2017 selon chaque forme peuvent être simplifiés comme suivant(6) :

- La forme RR nécessite la présence d'une dissémination spatiale (DS) et d'une dissémination temporelle (DT), cette dernière pouvant être substituée par la présence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobuline à l'isofocalisation du LCR. La DS peut s'obtenir soit cliniquement par l'atteinte de deux topographies neurologiques différentes, soit radiologiquement avec au moins deux zones touchées parmi les suivantes : périvericulaire, juxtacorticale, médullaire, infratentorielle.
- La forme SP fait suite à une forme RR, lorsqu'il existe une progression des symptômes sur un an, qui n'est pas en rapport avec une poussée.
- La forme PP nécessite une progression des symptômes sur un an (non en lien avec des poussées) et deux des trois critères paracliniques suivants : une DS cérébrale (au moins une lésion T2 périvericulaire, juxta-corticale ou sous-tentorielle), une DS médullaire (au moins deux myélites), et la présence de bandes oligoclonales dans le LCR.

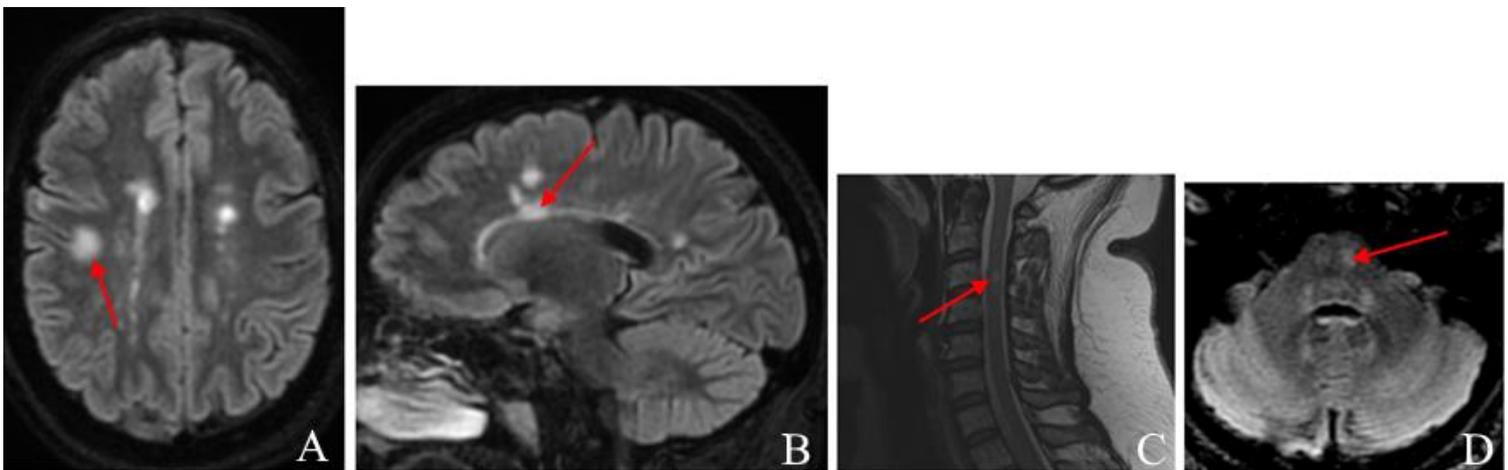


Figure 2 : Exemple de lésions (flèches rouges) rentrant dans les critères de Mac Donald 2017 de SEP sur IRM : (A) juxtacorticale, (B) périvericulaire, (C) médullaire, (D) infratentorielle

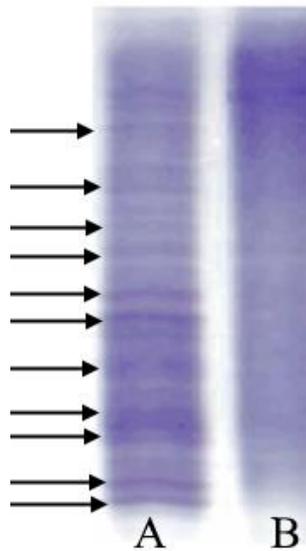


Figure 3 : Isofocalisation du LCR (A) et du sérum (B), présence de 19 bandes surnuméraires (quelques-unes sont fléchées) dans le LCR traduisant une synthèse intrathécale d'immunoglobuline

4. Epidémiologie

La SEP est une maladie fréquente avec une prévalence influencée par un gradient Nord-Sud. La fréquence est plus importante dans les pays du nord de l'Europe que du sud(7). En France, la prévalence est estimée à 100 000 patients, avec 2000 nouveaux cas répertoriés chaque année. Le taux d'incidence de la maladie est plus élevé entre 20 ans et 40 ans, avec une fréquence deux à trois fois plus élevée chez les femmes. La répartition au sein du territoire français suit également un gradient Nord sud, avec une prévalence plus importante dans les régions Nord et Est(8).

Les formes PP sont moins fréquentes que les RR, et représentent environ 15% des patients. L'âge des premiers symptômes est plus tardif vers 40ans et le sex-ratio est proche de 1(9). Les SEP-SP apparaissent en moyenne 15 à 20 ans après le diagnostic de SEP-RR, la phase progressive commence donc vers environ 40ans également.

Même si la physiopathologie de la SEP n'est pas clairement comprise, il a été identifié des facteurs de risques. L'association de plusieurs de ces facteurs favoriserait le développement de la maladie, comprenant infection à l'Epstein Barr Virus (EBV), des facteurs génétiques dépendant de l'HLA, des facteurs contrôlables (tels que tabagisme, obésité) et des facteurs environnementaux (tels que taux vitamine D, ensoleillement)(10).

5. Traitement de fond

a. SEP-RR

Les traitements de fond de la SEP-RR sont divisés en deux catégories : les immunomodulateurs utilisés en première ligne. Et les immunosuppresseurs utilisés en seconde ligne à l'exception de

l'ocrelizumab qui peut être également utilisé en première ligne. Les traitements de seconde ligne sont utilisés dans deux situations :

- En présence d'une activité malgré un traitement de fond bien conduit.
- Ou en première intention, en cas de SEP-RR sévère définie par au moins deux poussées en un an ou plusieurs lésions rehaussées après injection de gadolinium.

Les immunomodulateurs

- Les interférons β 1a et 1 b (AVONEX®, REBIF®, BETAFERON®, EXTAVIA®, PLEGRIDY®) ont été les premiers traitements de fond spécifiques de SEP. Leur mécanisme d'action agit sur la cascade inflammatoire. L'effet indésirable le plus fréquent est un syndrome pseudo-grippal suivant l'injection intramusculaire(11).
- L'acétate de glatiramère (COPAXONE®) a comme mécanisme d'action supposé un effet sur les cellules de l'immunité innée en induisant une sécrétion anti-inflammatoire. L'effet indésirable le plus fréquent est les réactions au point d'injection sous-cutanée(12).
- Le diméthyl fumarate (TECFIDERA®) agirait sur la libération de cytokines pro-inflammatoires, et sur l'activation des cellules immunitaires. Il s'agit d'une voie orale, avec des comprimés de 240mg deux fois par jour. Nécessité de surveiller la formule leucocytaire devant des lymphopénies avec risque de Leuco-Encéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP) si trop profonde(13).
- Le tériflunomide (AUBAGIO®) a un mécanisme d'action non complètement élucidé dans la SEP, c'est un immunomodulateur aux propriétés anti-inflammatoires inhibant la dihydroorotate déshydrogénase. Il se prend par voie orale avec des comprimés quotidiens de 14 mg. Son principal risque est tératogène, l'effet indésirable le plus fréquent est des diarrhées(14).

Les immunosuppresseurs

- Le natalizumab (TYSABRI®) est un anti-intégrine α 4, empêchant l'adhésion des lymphocytes et donc leur passage de la barrière hémato-encéphalite. Le patient reçoit des perfusions intraveineuses de 300mg toutes les 4 semaines. L'effet indésirable grave est une LEMP correspondant à une infection opportuniste du JC Virus. Pour pallier à ce risque majeur, il a été calculé un risque stratifié en fonction de l'index du JCV (dosé au frais du laboratoire pharmaceutique)(15).
- Le fingolimod (GILENYA®) est un antagoniste fonctionnel des récepteurs lymphocytaires à la sphingosine 1-phosphate, entraînant leur séquestration dans les ganglions lymphatiques. La surveillance ophtalmologique et dermatologique est accrue devant des risques d'œdème maculaire et carcinome basocellulaire. Chez l'adulte il est utilisé par voie orale en un comprimé de 0.5mg par jour, chez l'enfant il a l'AMM pour une dose quotidienne de 0.25mg(16).
- L'alemtuzumab (LEMTRADA®), anticorps (AC) anti-CD52, que nous ne détaillerons pas ici, le traitement n'étant pas inscrit sur la liste en sus il n'est que très peu utilisé en France(17).
- L'ocrelizumab (OCREVUS®), AC anti-CD20, détaillé dans la suite de ce travail (parties II et III).

Les principaux traitements utilisés dans la SEP-RR sont résumés dans le tableau 1.

	Interféron bêta-1b	COPAXONE®	TECFIDERA®	AUBAGIO®	TYSABRI®	GILENYA®
Auteur	Sibley	Johnson	Gold	O'Connor	Polman	Calabresi
Année de parution	1993	1995	2012	2011	2006	2014
Type d'étude	Randomisé VS placebo	Randomisé VS placebo	Randomisé VS placebo	Randomisé VS placebo	Randomisé VS placebo	Randomisé VS placebo
Journal de parution	Neurology	Neurology	NEJM	NEJM	NEJM	Lancet
Nombre de patients	372	284	1237	1088	942	1083
EDSS moyenne à l'inclusion	3.0	2.8	2.4	2.67	2	2.4
Age moyen à l'inclusion	35.3	34.6	38.1	37.8	36	40.6
CJP	TAP	TAP	TAP	TAP	TAP	TAP
Résultat	0.84 vs 1.27*	1.19 vs 1.68*	0.172 VS 0.364*	0.37 VS 0.54*	0.261 VS 0.805*	0.18 VS 0.40*

*Tableau 1 : traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs indiqués en traitement de fond de la SEP-RR. CJP = Critère de Jugement Principal. TAP = Taux Annualisé de Poussée. * = résultat statistiquement significatif.*

b. SEP-PP et SEP-SP

La prise en charge de la SEP-RR est devenue aujourd'hui performante grâce à un arsenal thérapeutique qui s'est développé depuis le premier interféron-bêta 1b en 1993 jusqu'à l'ensemble des molécules dont disposent les neurologues aujourd'hui (voir Chap. précédent). La forme SEP-PP, quant à elle, ne dispose pas des mêmes ressources. Deux molécules ont l'AMM dans les formes SEP-SP : l'ocrelizumab et la mitoxantrone(18). Cette dernière n'est presque plus utilisée devant une toxicité cardiaque et hématologique. La seule molécule ayant l'AMM dans la forme SEP-PP est un anti-CD20 : l'ocrelizumab (mais non inscrit sur la liste en sus).

Aucune autre molécule n'a prouvé son efficacité dans les formes progressives, à part la biotine à forte dose (QIZENDAY®)(19), dont l'ATU française a été arrêtée devant des résultats négatifs (attente de parution très prochaine de l'essai clinique NCT02936037)(20). Il est parfois utilisé le cyclophosphamide(21), l'azathioprine(22), ou le mycophenolate mofetil(23), sans qu'il n'y ait de niveau de preuve forte à disposition. Devant les études récentes, les anti-CD20 prennent une place prédominante depuis peu dans la prise en charge thérapeutique des SEP progressive.

II. Implication des lymphocytes dans la SEP et mécanisme d'action des AC anti-CD20

1. Généralités sur le système immunitaire

L'immunité dont chaque individu dispose repose sur deux actions coordonnées : l'immunité innée, la plus précoce en réponse à une infection ou plus largement au "non-soi", et l'immunité adaptative, plus tardive mais plus précise et responsable de l'immunité de longue durée.

L'immunité adaptative repose sur l'intervention des lymphocytes, ce sont eux qui vont permettre cette immunité de précision et de longue durée, que ce soit grâce aux AC produits par lymphocytes B (LB) (immunité humorale), ou grâce aux lymphocytes T (LT) ayant une action cytotoxique (LT8) ou une action de messagers grâce aux cytokines (LT4).

L'immunité innée est assurée par des acteurs tels que les phagocytes et les cellules NK, pour induire une réponse inflammatoire rapide (en quelques minutes). Elle permet une première prise en charge de la molécule reconnue comme non-soi, et va permettre dans un deuxième temps à l'immunité adaptative de se mettre en place, grâce à la présentation de l'antigène.

Certaines cellules sont dotées à leur surface de protéines appelées complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) qui peuvent être de deux types : CMH I et CMH II et qui vont permettre la présentation d'antigène et ainsi la mise en place de l'immunité adaptative par les lymphocytes.

- CMH I : présente les antigènes (AG) endogènes aux LT CD8. Ces AG endogènes sont les antigènes du soi, cela va concerner les cellules tumorales et les antigènes viraux présents à la surface des cellules infectées. Cette protéine est présente à la surface de toutes les cellules nucléées de l'organisme. Une fois activés par la présentation de l'AG, les LT CD8 deviennent les LT cytotoxiques.
- CMH II : présente les AG exogènes aux LT CD4. Ces AG exogènes sont principalement les antigènes bactériens, parasitaires et fongiques. Cette protéine est présente uniquement sur des cellules spécialisées, appelées cellules présentatrices d'antigènes (CPA) : monocytes, macrophages, lymphocytes B, cellules endothéliales, cellules dendritiques, et cellules de Langerhans. Le LT CD4, une fois activé par une cellule présentatrice d'antigène devient un LT CD4 auxiliaire, appelé aussi LT helper (LTh). Les LTh peuvent être de différents types selon les cytokines qu'ils vont produire, ils existent principalement six sous types : LTh1, LTh2, LTh17, LTh9, les LTh folliculaires (Tfh) et les LT régulateurs (Treg).

L'étude des lymphocytes par cytométrie de flux est permise grâce à certaines protéines présentes à la surface des cellules, appelées clusters de différenciation (CD). Certains CD sont caractéristiques d'une cellule, d'autres peuvent être présents à la surface des plusieurs classes différentes de cellules. Les marqueurs de la lignée des LB sont le CD19 et CD22. Ce CD19 est préféré au CD20 pour mesurer le taux

de LB dans le sang à la suite d'un traitement par AC antiCD20 car les AC antiCD20 circulants peuvent interférer lors de la mesure. Le marqueur de la lignée des LT est le CD3, puis le LT va se différencier en CD4+ ou CD8+. Autrement dit, un LT helper sera reconnu grâce à la présence de CD3+CD4+ et un LT cytotoxique grâce au CD3+CD8+. Ce marqueur CD3 est produit dans le thymus, là où s'effectue la maturation des LT, contrairement au LB qui ne passent pas par le thymus.

2. Implication du système immunitaire dans la SEP

Il est admis que la SEP est une maladie auto-immune du système nerveux central impliquant l'action des LT et des LB contre les antigènes du soi. Comme argument biologique, les facteurs de risques génétiques identifiées impliquent le système HLA(24). Comme argument thérapeutique, les molécules ayant prouvés leur efficacité dans la SEP sont immunomodulatrices ou immunosuppressives. Comme argument histopathologique, l'étude histopathologique des plaques retrouve en grand nombre de LB, LT, macrophage et microglie(25).

a. Physiopathologie de l'immunité innée dans la SEP

Dans le SNC, les cellules impliquées dans l'immunité innée sont principalement : les cellules microgliales (rôle en tant que CPA), les macrophages méningés et périvasculaires, les astrocytes et les mastocytes.

Contrairement à la plupart des organes, le SNC ne possède pas de chaîne lymphatique, le drainage lymphatique du LCR et du liquide interstitiel parenchymateux se fait vers les ganglions lymphatiques cervicaux(26). Il a été montré que des CPA, comme les cellules dendritiques, migrent du SNC vers les chaînes lymphatiques cervicales pour présenter les antigènes aux LT(27), tels que les antigènes de myéline et neuronaux(28).

Les Toll-Like Receptor (TLR), protéines transmembranaires de nombreuses CPA, permettent une induction de la réponse inflammatoire. Ils pourraient jouer un rôle majeur dans l'initiation de la SEP et dans les facteurs déclenchant de poussées, en favorisant la sécrétion d'IL17 et IFN γ (29). On retrouve en effet dans la SEP une sécrétion excessive de cytokines pro-inflammatoire comparativement à un groupe contrôle(30), semblant plus importante chez les patients ayant une forme progressive de SEP(31).

b. Physiopathologie des LT dans la SEP

Les modèles animaux d'encéphalite auto-immune expérimentale (EAE) ont permis de montrer que l'activation périphérique des LT peut être à l'origine d'une démyélinisation au sein du SNC(32). Dans la SEP, malgré la sélection thymique, il existe une rupture de la tolérance, avec certains LT reconnaissant des auto-antigènes. Il a été retrouvé des LT CD4 et CD8 réagissant contre des antigènes du système nerveux central à titre plus élevé dans le sang et le LCR des patients atteints de SEP comparativement à des contrôles. Ces antigènes peuvent être localisés sur la myéline (tels que : myelin basic protein (MBP), proteolipid protein (PLP), et myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG))(33) ou être des antigènes neuronaux(34).

Cette rupture de tolérance pourrait être favorisée par un rôle défaillant d'un sous-groupe de LT CD4+ : Treg dans la SEP(35). Les Th1 et les Th17 présentent un profil pro-inflammatoire, contrairement au Th2 et aux Treg qui vont être protecteurs dans la SEP, et les Tfh auraient un rôle dans la formation des pseudo-follicules lymphoïdes. Les LT CD8 sont retrouvés en grand nombre au sein des plaques(36).

La barrière hématoencéphalique (BHE), qui est censée restreindre la migration cellulaire au sein du SNC, semble altérée dans la SEP avec un passage plus important des LT(37). Cette rupture de BHE est notamment la conséquence des cytokines IL17 et IL22, produites par des LT au sein des plaques actives(38). L'illustration thérapeutique de cette rupture de BHE est l'efficacité prouvée du natalizumab dans la SEP-RR, qui inhibe le passage des LT au sein du SNC, par son mécanisme d'action d'anti-intégrine $\alpha 4$ (molécule nécessaire à l'adhésion endothéliale).

La physiopathologie d'implication des LT dans la SEP reposerait donc sur une cascade d'évènement(39) :

- Une prédisposition génétique du HLA avec une mutation du gène HLA-DRB1 codant pour le CMH II.
- Une infection microbienne présentant un mimétisme moléculaire des structures de myéline, telle que l'infection à l'EBV(40).
- L'altération de la barrière hématoencéphalique décrite ci-dessus.
- Les LT ainsi activés au niveau sanguin par une réaction croisée, vont ensuite migrer dans le SNC et y mettre en œuvre leur fonction effectrice, menant à la destruction des gaines de myéline.

c. Physiopathologie des LB dans la SEP

LB et immunité humorale dans la SEP

Un des témoins le plus évident des LB dans la SEP est la présence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobuline (bandes oligoclonales d'IgG), présente chez 95% des patients(41). Ces IgG sont synthétisées par des clones de LB présents dans le parenchyme cérébral(42). Dans la SEP, on observe de nombreux plasmocytes dans les espaces périvasculaires, dans les plaques, et dans la leptoméninge(43). La pathogénicité de ces AC reste toutefois incertaine. D'un côté une étude a montré qu'un AC recombinant créé à partir des clones de LB peut réagir contre le parenchyme cérébral dans la SEP(44). Mais parallèlement, une autre étude nous indique que sur 50 AC issus des bandes oligoclonales du LCR dans la SEP, presque qu'aucuns ne réagissaient contre les antigènes de la myéline (MOG, MBP, et PLP)(45). Il a été prouvé que la présence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines permettrait de prédire le risque de conversion d'un CIS en SEP cliniquement définie(46)

LB en tant que CPA dans la SEP

Dans l'EAE (in vitro) il a été montré que les LB ont une fonction de CPA pour les LT au sein des ganglions lymphatiques(47). Sur des souris ayant des LB sans CMH II, il n'y a pas d'induction d'auto-immunité envers le SNC (indépendamment de la présence d'AC anti-myéline)(48). De plus, des LB

mémoires ayant un rôle de CPA d'antigène de la myéline tel MBP ou MOG sont retrouvés chez les patients atteints de la SEP (49).

LB et cytokines dans la SEP

Les LB ont également un rôle dans la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires tels que : $LT\alpha$, IL6, IL2, IL15, IL17, $TNF\alpha$ (50), $IFN\gamma$ et l'IL12(51). Par exemple concernant l'IL6, il a été montré qu'elle induit la production de LT dirigés contre la protéine MOG dans l'EAE(52), et qu'elle est davantage sécrétée par les LB des patients atteints de SEP que chez les sujets sains(53).

Attrait des LB dans le SNC dans la SEP

Certains marqueurs des LB dans le LCR pourraient également être corrélés à l'activité et la maladie de la SEP. Par exemple le taux de CXCL13, molécule chimiotactique des LB, est corrélé à l'activité IRM et au taux de poussée(54). Il a également été observé des agrégats de lymphocytes B dans les espaces sous-arachnoïdiens dans les SEP-SP (au sein de follicules lymphoïdes secondaires) qui étaient associés à une évolution plus sévère de la maladie(55).

d. Bases physiopathologiques des AC anti-CD20 et SEP

Le CD20 est une phosphoprotéine transmembranaire non glycosylée de 33-35kDa. Elle est retrouvée sur les lymphocytes B matures, exprimée du stade pré-B au stade LB mature mais est absente des précurseurs hématopoïétiques et des cellules pro-B ainsi que des plasmoblastes et plasmocytes(56) (figure 4). Il est toutefois connu que le CD20 n'est pas un marqueur spécifique de la lignée B, et qu'il est également retrouvé sur environ 2% des LT(57).

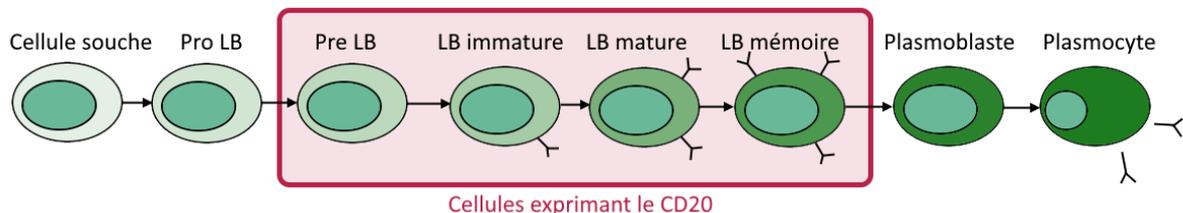


Figure 4 : Lignée B exprimant ou non le CD20. LB = Lymphocyte B.

3. Mécanisme d'action des anti-CD20

Les AC monoclonaux dirigés contre le CD20 vont permettre la destruction quasi totale des cellules porteuses du CD20 grâce à différents mécanismes d'actions(58) :

- La cytotoxicité dépendante du complément (CDC = Complement Dependent Cytotoxicity). La fixation de l'AC sur l'antigène CD20 entraîne le recrutement du C1q par son extrémité Fc, ce qui va déclencher la cascade d'activation du complément, aboutissant à la lyse osmotique de la cellule porteuse du CD20.
- La cytotoxicité cellulaire dépendante des AC (ADCC = Antibody Dependent Cell-mediated cytotoxicity). L'AC monoclonal se fixe par son extrémité Fab au CD20 et son extrémité Fc va pouvoir se lier à plusieurs types de récepteurs présents à la surface des cellules effectrices immunitaires : $Fc\gamma RI$

(CD64), FcγRIIa (CD32a), FcγRIIB (CD32b), FcγRIIC (CD32c), FcγRIIIa (CD16a) et FcγRIIIb (CD16b). L'affinité de l'extrémité Fc pour le FcRI est forte contrairement aux cinq autres récepteurs qui présentent une faible affinité. La liaison de l'extrémité Fc au récepteur FcγRIIIa (CD16a) est à l'origine du mécanisme d'ADCC. Les cellules immunitaires porteuses du FcγRIIIa (CD16a) sont : les NK, les macrophages, les cellules dendritiques et les polynucléaires neutrophiles. Cependant la liaison du fragment Fc sur le FcγRIIIa (CD16a) ne va pas engendrer la même réponse selon le type de cellule : les lymphocytes natural killer (NK) vont procéder au déversement du contenu cytotoxique et à la lyse osmotique de la cellule cible porteuse du CD20, contrairement aux macrophages, aux cellules dendritiques et aux neutrophiles qui vont procéder à la phagocytose de la cible par opsonisation.

- Les AC monoclonaux anti-CD20 peuvent également induire un mécanisme d'apoptose caspase-dépendante par interaction avec des radeaux lipidiques (lipid rafts) membranaires(59).

a. Activité thérapeutique grâce à la déplétion des LB

L'utilisation d'AC anti-CD20 implique une déplétion des lymphocytes B dans le sang, la moelle osseuse, la rate, et les ganglions lymphatiques, comme montré lors de l'utilisation du rituximab en hématologie(60). L'effet du rituximab chez les patients atteints de SEP, semble surtout se faire ainsi sur les LB périphériques, sans déplétion notable sur les LB du LCR(61). Les conséquences de la déplétion des LB dans la SEP sont nombreuses et agissent probablement en synergie :

- L'action sur l'immunité humorale semble limitée, en effet la diminution d'IgG est ciblée principalement sur les IgM, sans impact sur le taux d'IgG ou les bandes oligoclonales du LCR (62).
- Une altération de la communication LB / LT, avec des niveaux plus haut de sécrétion de cytokines régulatrices IL10 par les LB(63), et une sécrétion plus faible de cytokines pro-inflammatoires telles que IFN γ , l'IL12 et GM-CSF (granulocytes macrophages colony stimulating factor) jouant un rôle dans l'activation des LT et des macrophages(51).
- Une altération de la fonction CPA des LB envers les LT(64).
- Une déplétion prolongée (plus de deux ans) des LB mémoires(65).

b. Activité thérapeutique grâce à la déplétion des LT

L'utilisation d'AC anti CD20 amène également à la déplétion des LT CD20+. Leur existence avait été remis en cause, celle-ci ayant été dans un premier temps attribuée au phénomène de trogocytose : transfert du CD20 des LB vers les LT(66). Mais deux arguments affirment l'existence des LT CD20+ : le gène codant pour la protéine CD20 (MS4A1) des LT et la présence de LT CD20+ dans le thymus (où les LB ne sont jamais retrouvés). La molécule CD20 est retrouvée chez les LT CD4 et les LT CD8, à tous les stades de maturation : LT naïfs, mémoire centraux et différencié terminaux. Ces lymphocytes T CD20+ sont retrouvés de façon significativement augmentée dans le sang et le LCR des patients atteints de SEP, en étant corrélés à la sévérité de la maladie(67). Les LTCD20+ expriment en grande quantité les cytokines pro-inflammatoires : IFN γ , TNF-alpha et GM-CSF, correspondant ainsi au profil pathologique des LT

impliqués dans la SEP(68). Ces LTCD20+ sont retrouvés chez les patients atteints de SEP et les sujets sains, mais chez les patients malades ce sont principalement des LTCD20+ mémoire effecteurs, alors que chez les sujets contrôles ce sont préférentiellement des LTCD20+ naïfs(67).

L'utilisation d'un AC anti-CD20 tel que le rituximab induit une déplétion des LTCD20+ dans la SEP(69) et il existe une corrélation négative entre la déplétion de LTCD20+ et l'apparition d'une rechute au cours d'un traitement de rituximab(70). On retrouve également la déplétion des LTCD20+ avec l'utilisation de l'ocrelizumab dans la SEP(71).

Tout cela mis ensemble, montre que les LTCD20+ jouent un rôle dans la physiopathologie de la SEP en plus des LBCD20+ et également que la déplétion des LTCD20+ induite par les AC monoclonaux contribue à leur effet thérapeutique en agissant sur la composante inflammatoire de la maladie.

III. Les AC anti-CD20 dans la SEP

1. Structure et mécanisme d'action

Les AC monoclonaux sont des AC produits par une même lignée de LB activés (plasmocytes). La première mise sur le marché d'AC monoclonal était en 1986, et a valu le prix Nobel de médecine en 1984. Pour rappel, un AC est constitué d'une partie constante et d'une partie variable, de deux chaînes légères et deux chaînes lourdes (figure 5).

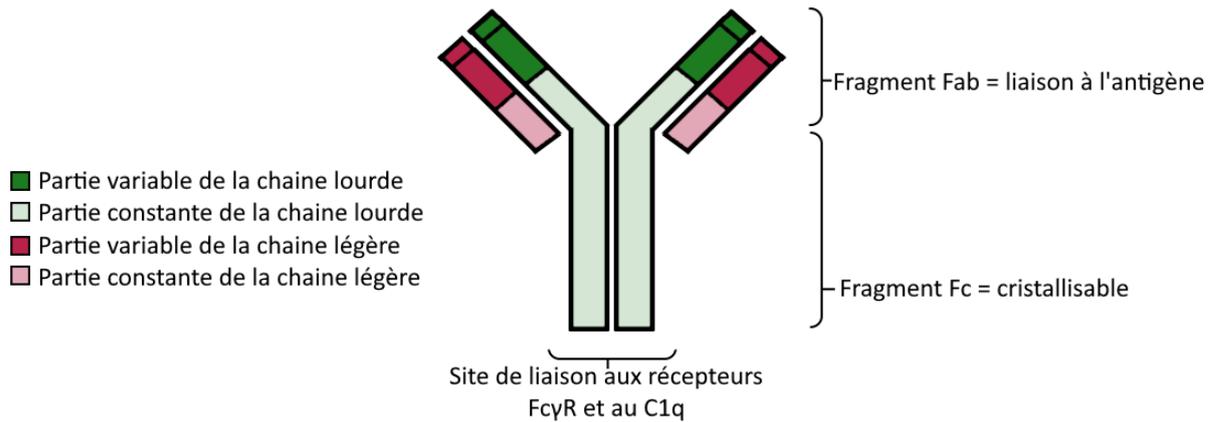


Figure 5 : Anticorps monoclonal

On peut distinguer quatre types d'AC monoclonaux, différenciables par leur suffixe(72) (figure 4) :

- « -mumab » : AC entièrement murin.
- « -ximab » : AC chimériques où les 2 domaines variables des chaînes lourdes et légères proviennent de l'AC murin, la partie constante est humaine.
- « -zumab » : AC humanisé, où tout est humain sauf la boucle de reconnaissance de l'antigène (CDR = complementary determining region).
- « -mumab » : AC entièrement humain.

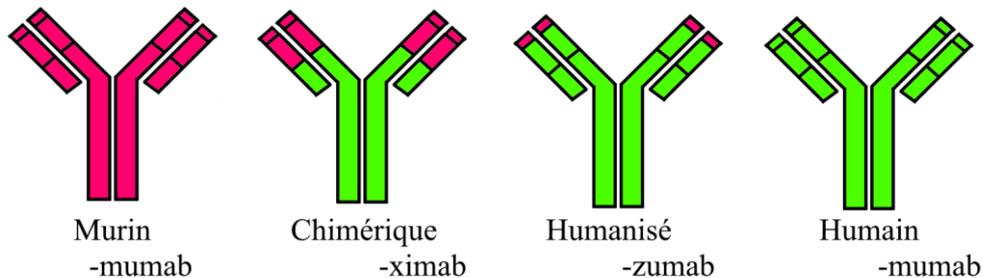


Figure 6 : schéma des 4 grands types d'AC monoclonaux

Parmi les AC monoclonaux anti-CD20 il existe ainsi : le tositumomab murin, le rituximab chimérique, l'ocrelizumab et obinutuzumab humanisés, et l'ofatumumab humain.

Il existe deux types d'AC antiCD20, les types I (comme l'ocrelizumab, le rituximab, et le ofatumumab) et le type II (tels que l'obinutuzumab, et le tositumomab)(73) :

- Les AC monoclonaux type I induisent une translocation du CD20 par les radeaux lipidiques membranaires, à l'origine de l'activation du complément (CDC).
- Les AC monoclonaux type II sont à l'origine d'une toxicité directe sur la cellule après liaison.

Ces différents mécanismes d'action des AC monoclonaux anti-CD20 sont également liés à des reconnaissances d'épitopes différents. La partie extracellulaire du CD20 se compose de deux boucles de la position 72 à 80 et de 142 à 182, une petite boucle et une grande boucle(74). Pour illustrer, le site de fixation de l'ofatumumab est différent de celui du rituximab et ocrelizumab (figure 5).

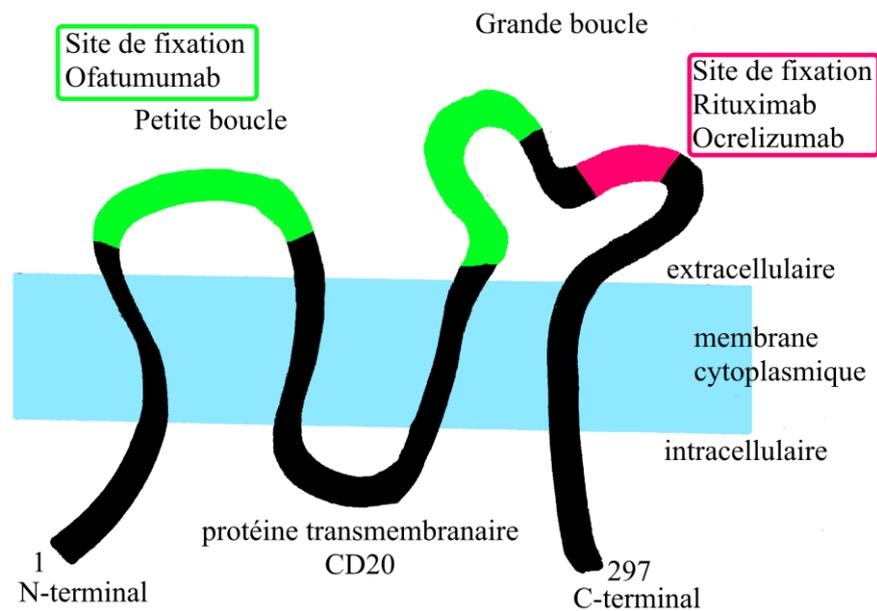


Figure 7 : structure du CD20 et épitopes reconnu par les AC monoclonaux

Ci-dessous est résumé les différents AC monoclonaux anti-CD20, leur spécificité de structure, type et épitopes (tableau 2).

NOM	INDICATION	STRUCTURE	TYPE	EPITOPE
Rituximab	LNH, LBDGC, LLC	Chimérique IgG1	I	Grande boucle Région ANPS Position 165-182
Ocrelizumab	SEP	Humanisé IgG1	I	Grande boucle Région ANPS Position 165-180
Ofatumumab	LCC	Humain IgG1	I	Grande boucle Région FLKMESLNFIRAHT
Veltuzumab	LNH (phase 2)	Humanisé IgG1 κ	I	Semblable au rituximab
Ocaratuzumab	LNH (phase 2)	Humanisé IgG1 κ , avec affinité augmentée du Fc γ RIIIa	I	Semblable au rituximab
Ibritumomab	LF	Murin IgG1 κ	I	Semblable au rituximab
Tositumomab	LF	Murin IgG2a λ	II	Grande boucle Région : ANPS Position : 170-182
Obinutuzumab	LBDGC, LNH, LLC	Humanisé IgG1 κ	II	Grande boucle Région 172-176
Ublituximab	LLC SEP (phase 2)	Chimérique IgG1	I	Grande boucle 168-171 et 158-159

Tableau 2 : caractéristiques des AC monoclonaux anti-CD20. LNH : Lymphome Non Hodgkinien. LBDGC : Lymphome B Diffus à Grande Cellule. LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique. SEP : Sclérose En Plaques. LF : Lymphome Folliculaire.

2. Pharmacodynamie et pharmacocinétique

Les calculs des paramètres de pharmacocinétique et de pharmacodynamie s'effectuent lors des études cliniques de phase I à partir des données expérimentales obtenues chez l'Homme et permettent de recueillir les valeurs du volume de distribution, la clairance, le temps de demi-vie, la nature du modèle pharmacocinétique, les données portant sur l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination, ainsi que les facteurs de variabilités de ces données. Les AC monoclonaux ont en communs une majorité de ces valeurs de par leur très grande similarité de structure.

Le modèle pharmacocinétique d'un médicament peut être mono ou pluri-compartmental, dans le cas d'un modèle pluri-compartmental, l'organisme se comporte comme plusieurs ensembles homogènes dont un central et un ou plusieurs périphériques. Les AC monoclonaux anti-CD20 suivent un modèle bi-compartmental (avec un compartiment central et un compartiment périphérique) et possède alors deux volume de distribution, celui-ci traduit la force de diffusion de la molécule dans l'organisme et sa valeur correspond à un volume fictif dans lequel le médicament devrait être réparti pour être à la même concentration que dans le plasma.

Pour ce qui concerne l'ocrelizumab le volume de distribution central est égal à 2,78L, ce qui est en adéquation avec sa nature hydrophile et signifie qu'il est distribué en grande partie dans le compartiment sanguin. Le volume de distribution périphérique est de 2,68L et correspond probablement au volume lymphatique(75). Le volume de distribution central du rituximab est de 2,7L et son volume de distribution périphérique est de 6,9L(76).

Les données concernant les concentrations maximales plasmatiques montrent une évolution prévisible selon les quantités administrées ce qui signifie que les AC monoclonaux ont une cinétique linéaire. Par exemple, l'ocrelizumab présente une AUC proportionnelle à la dose administrée entre 600mg et 2000mg.

La demi-vie d'élimination moyenne des IgG endogènes est de 21 jours, ce qui est comparable à celle de l'ocrelizumab qui est en moyenne de 26 jours(77) et celle du rituximab en moyenne de 22 jours(78).

Dans la SEP le rituximab et l'ocrelizumab sont utilisés en perfusion IV, ainsi l'absorption (ou biodisponibilité) est de 100%. La distribution est décrite comme un mécanisme actif de captation par les cibles antigéniques, plutôt qu'une réelle distribution. A la suite de cette distribution les AC anti-CD20 vont être retrouvés dans le sang périphérique, les ganglions lymphatiques et la moelle épinière(76), mais ne passent pas la barrière hémato-encéphalique (BHE) (83).

Enfin l'élimination va correspondre à plusieurs mécanismes distincts : un catabolisme endogène due à une endocytose par les cellules endothéliales pour les AC monoclonaux sous forme libre, une élimination des AC monoclonaux liés aux CD20 par phagocytose, et une élimination par immunogénicité. Les AC monoclonaux sont alors dégradés en protéines et en acides aminés. La clairance totale est le résultat de l'élimination spécifique des AC liés aux CD20 et de l'élimination non spécifique. Etant donné que l'élimination spécifique est par définition saturable, plus la part spécifique sera importante, plus la clairance sera non linéaire et au contraire, moins l'AC se liera spécifiquement au CD20, plus la clairance sera linéaire. L'affinité de l'AC monoclonal est meilleure en avançant dans les générations : la clairance du rituximab est linéaire, la clairance de l'ocrelizumab est approximativement linéaire (72) et les clairances de l'ofatumumab et de l'obinutumab ne sont pas linéaires(76).

Le système immunitaire réagit à l'administration d'AC monoclonal par la synthèse d'AC anti-AC monoclonal (HAHA contre les humanisés, HACA contre les chimériques), ce phénomène est appelé l'immunogénicité et est estimé à 1%. Il semblerait que ces AC antimolécule soient en quantité moins importante contre l'ocrelizumab (humanisé) que contre le rituximab (chimérique)(79). L'immunogénicité ne semble pas influencer la réponse clinique.

Le poids, le sexe, l'augmentation du Vd et de la clairance si poids élevé et chez les hommes sont les facteurs de variabilités retrouvés pour tous les AC antiCD20. Dans les cas de l'ocrelizumab les variabilités interindividuelles des paramètres pharmacocinétiques sont modérées (30%), le poids du patient

est le paramètre ayant la plus grande influence sur la clairance, le volume de distribution et l'AUCt : plus la personne a un poids élevé, moins elle est exposée à l'ocrelizumab et inversement. Cependant ces variations n'affectent pas le TAP. L'insuffisance rénale légère à modérée n'affecte pas l'exposition à l'ocrelizumab et les études ne contenaient pas suffisamment de patients insuffisants hépatiques pour conclure(75).

Aujourd'hui l'adaptation thérapeutique individuelle dans le temps n'est pas recommandée mais semble prometteur pour demain grâce à un monitoring du traitement, en effet chez les personnes présentant une repopulation plus précoce, il serait possible d'administrer une nouvelle dose d'ocrelizumab sans attendre le délai fixe de six mois et ainsi ne pas mettre en péril l'efficacité du traitement. Dans le cas opposé d'une repopulation plus tardive, il pourrait être envisagé de repousser la nouvelle dose d'ocrelizumab et alors d'engager une économie pour le système de santé.

Dans le cas d'un AC monoclonal anti-CD20, aucune interactions médicamenteuses n'est attendue, il est donc acceptable de ne pas effectuer d'études sur ce point.

Les AC monoclonaux agissent grâce à deux mécanismes distincts principaux : CDC et ADCC (voir chapitre précédent). Les affinités envers le C1q (CDC) et envers le FcγRIIIa également appelé CD16a (ADCC) de chaque AC anti CD20 vont être à l'origine de leur différence d'activité.

Le rituximab est le plus ancien membre de cette famille et a démontré une activité CDC peu efficace en regard de son activité ADCC. C'est pourquoi, dans le but d'améliorer l'action thérapeutique des AC monoclonaux anti CD20, il a été envisagé d'augmenter l'affinité du fragment Fc envers le FcγRIIIa et améliorer l'activité ADCC, ce qui va être observé avec l'ocrelizumab, responsable d'une activité ADCC quatre fois plus importante que celle du rituximab(80).

Concernant cette fois l'affinité envers le C1q, elle est considérée comme faible à la fois chez le rituximab et chez l'ocrelizumab(75). En revanche, l'ofatumumab en se liant à un épitope différent du rituximab et de l'ocrelizumab montre une meilleure activation du CDC, mais présente une activité ADCC similaire à celle du rituximab, suggérant une affinité comparable entre le rituximab et l'ofatumumab pour le FcγRIIIa (CD16a)(81).

Il existe un polymorphisme du gène du FcγRIIIa (CD16a) pouvant influencer l'efficacité des AC monoclonaux anti CD20 au niveau de la position 158, il semblerait que les patients porteur des allèles valine/valine (V/V) ou valine/phénylalanine (V/F) présentent une meilleure réponse au traitement que les patients phénylalanine/phénylalanine (F/F).

L'étude OLYMPUS a mesuré une déplétion en CD19 supérieure à 95% à S2, et perdurant jusqu'à la semaine 96. En moyenne la repopulation en LB se fait graduellement et démarre environ 6 mois après la dernière injection, le taux de LB redevient en moyenne normal au bout d'une période de 12 mois, mais cette déplétion a pu atteindre une durée de 3 ans chez 4% des patients(78).

3. Efficacité

a. SEP récurrente

Rituximab

Dans l'essai clinique de phase I(62), le rituximab dans la SEP-RR, utilisé à la dose de deux perfusion de 1000mg à quinze jours, sur deux cycles, montrait une diminution de l'activité radiologique et clinique.

L'efficacité du rituximab dans la SEP-RR a été étudié dans un essai clinique de phase II(51). Les particularités de cette étude étaient: un critère de jugement principal (CJP) paraclinique (nombre de lésion prenant le contraste évalué aux semaines 12, 16, 20, et 24), et le mode d'administration du rituximab avec seulement un cycle (1000mg à J1 et J15). Sur les 104 patients, 69 étaient dans le groupe rituximab, avec un âge moyen de 39.6ans, et un EDSS moyen de 2.5. La moyenne du nombre de lésions prenant le contraste sur les différentes périodes était de 5.5 pour le groupe placebo, et 0.5 pour le groupe traité (ces valeurs différaient statistiquement avec un $p < 0.001$). Dans les critères de jugements secondaires (CJS) on retrouve la proportion de patients libres de poussées (40% dans le groupe placebo contre 20.3% dans le groupe traité, $p = 0.04$), et le taux annualisé de poussée (TAP) ne retrouvant pas de différence statistiquement significative (0.7 dans le groupe placebo contre 0.4 dans le groupe traité, $p = 0.08$).

Nous n'avons pas retrouvé d'essai clinique phase III étudiant l'effet du rituximab dans la SEP-RR.

Les essais cliniques du rituximab dans la SEP-RR sont résumés dans le tableau 3.

Phase I Bar-Or et al. 2008	Multicentrique, ouverte N = 26, 72 semaines. 1000mg IV à J1 et J15, deux cycles
Résultats	Activité neuroradiologique : Lésions rehaussées au gadolinium et nombre moyen de nouvelles lésions T2 diminué. Activité clinique/progression de la maladie : Proportion de patient sans poussée : 80,8%
Phase II HERMES Hauser et al. 2008	Multicentrique, randomisée, en double aveugle N=104, suivi de 48 semaines 1000 mg IV à J1 et J15, un cycle Versus Placebo
Résultats	Activité neuroradiologique : Réduction des lésions rehaussées au gadolinium et du volume des lésions T2 Activité clinique/progression de la maladie : Réduction du TAP à 24 semaines

Tableau 3 : Résumé des essais cliniques du rituximab dans la sclérose en plaques rémittente récurrente. IV : intraveineux. TAP : taux annualisé de poussée.

Ocrelizumab

Dans l'essai clinique de phase II(82), deux doses d'ocrelizumab sont testées versus interféron beta1A : 600mg et 2000mg. Le CJP, le rehaussement des lésions au gadolinium, retrouvait une réduction significative pour les deux groupes comparativement à l'interféron.

L'efficacité de l'ocrelizumab dans la SEP-rémittente (SEP-R) a été étudiée dans un essai clinique de phase III(83). Cette étude a la particularité d'avoir inclus des patients ayant une SEP rémittente, c'est-à-dire avec poussées, qu'ils soient de forme RR ou SP, les formes PP étaient exclues. Parmi les 1656 patients des essais OPERA I et OPERA II, 821 étaient traités par 600mg d'ocrelizumab tous les 6 mois. Les patients traités avaient un EDSS moyen de 2.86 et un âge moyen de 37.1ans. Le CJP était le TAP retrouvant une différence statistiquement significative en faveur de l'ocrelizumab (0.16 VS 0.29, soit une réduction de 46%, $p < 0.001$). Dans les CJS cliniques on retrouve le taux de progression de handicap confirmé à 12 semaines, étant également plus faible dans le groupe traité (9.1% VS 13.6%, $p < 0.001$). Dans les CJS, la moyenne du nombre de lésions prenant le contraste différait aussi (0.02 VS 0.29 soit 94% plus faible dans le groupe traité, $p < 0.001$).

Les essais cliniques de l'ocrelizumab dans la SEP-RR sont résumés dans le tableau 4.

Phase II Kappos et al. 2011	Multicentrique, randomisée, en double aveugle N = 220, 24 semaines 600 ou 2000mg iv, à J1 et J15 (un cycle) Versus IFN-beta1a IM : 30µg une fois par semaine
Résultats	Activité neuroradiologique : Réduction du nombre de lésions rehaussées au gadolinium de 89% pour le groupe 600mg, et de 96% pour le groupe 2000mg($p < 0.001$) Activité clinique/progression de la maladie : Réduction du TAP pour 600mg et 2000mg ($p < 0.0005$ et $p = 0,0014$ respectivement)
Phase III OPERA I et II Hausert et al. 2017	Multicentrique, randomisée, en double aveugle N= 800 (OPERA I) et N=800 (OPERA II), 96 semaines 600 mg iv. en cycles de 24 semaines. Premier cycle : 2 fois 300mg iv à J1 et J15, puis 600mg iv. Versus IFN-beta1a SC : 44µg 3 fois par semaines
Résultats	Activité neuroradiologique : Réduction du nombre total de lésions rehaussées au gadolinium de 94% pour OPERA I) et de 97% pour OPERA II ($p < 0.001$) Réduction des nouvelles lésions T2 : 77% (OPERA I) et 83% (OPERA II) Activité clinique/progression de la maladie : Réduction des taux annualisés de rechute : 46% (OPERA I) et 43% (OPERA II) Réduction de la progression confirmée de la maladie : 40% (OPERA I et II)

Tableau 4 : Résumé des essais cliniques de l'ocrelizumab dans la sclérose en plaques rémittente. IM : Intramusculaire. INF : interféron. SC : sous-cutanée. TAP : Taux annualisé de poussée.

Ofatumumab

Dans l'essai clinique de phase I(84), les patients recevaient deux perfusions de 100, 300, ou 700mg à quinze jours d'intervalle. Comparativement au placebo, les trois doses d'ofatumumab permettaient une réduction du nombre de lésion rehaussées après injection de gadolinium.

L'efficacité de l'ofatumumab dans la SEP-R a été étudiée dans l'étude MIRROR, un essai clinique de phase II(85). Les 231 patients étaient répartis dans quatre groupes recevant l'ofatumumab en SC, et un groupe placebo (groupe 1 : 3mg toutes les 12 semaines, groupe 2 : 30mg/12semaines, groupe 3 : 60mg SC/12semaines, groupe 4 : 60mg/4semaines). Leur CJP, l'apparition de nouvelle lésion prenant le contraste à l'IRM, était statistiquement différent entre les deux groupes en faveur de l'ofatumumab (réduction de 65%, $p < 0.001$). L'évaluation clinique, CJS, n'a pas montré de différence significative sur les scores composites MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite), MFIS (Modified Fatigue Impact Scale) et sur le score EDSS.

Deux études de phase III, ASCLEPIOS I (NCT02792218) and ASCLEPIOS II (NCT02792231), sont en attente de publication. Le nombre de sujets nécessaires est calculé à 900 pour chacune des études. Elles comparent l'efficacité de l'ofatumumab 20mg toutes les 4 semaines en sous cutanée, versus le teriflunomide, sur le TAP comme CJP. Une analyse de sous-groupe publiée dans Neurology le 14 avril 2020 retrouve une déplétion profonde des lymphocytes B dans tous les sous-groupes de poids, et une diminution du TAP et de la progression du handicap confirmée à 3 mois et 6 mois face comparativement au teriflunomide. Les résultats seront probablement présentés lors de l'AAN (American Academy of Neurology)(86).

Les essais cliniques de l'ofatumumab dans la SEP-R sont résumés dans le tableau 4.

Phase I Sorensen et al. 2014	Randomisée, en double aveugle N = 38, 24 semaines. 2 infusions de 100, 300 ou 700 mg IV à S1 et S2 Versus placebo
Résultats	Activité neuroradiologique : Réduction du nombre total de lésions rehaussées au gadolinium.
Phase II MIRROR Bar-Or et al. 2018	Randomisée, en double-aveugle N = 221. 24 semaines. 2, 30 ou 60mg SC toutes les 12 semaines, ou 60mg SC toutes les 4 semaines Versus placebo
Résultats	Activité neuroradiologique : Réduction du nombre de nouvelles lésions T2 et de lésions rehaussées au gadolinium
Phase III ASCLEPIOS	Multicentrique, randomisée, en double-aveugle N = 1884 (ASCLEPIOS I = 928 et ASCLEPIOS II = 956). 20 mg SC toutes les 4 semaines (après une mise en place initiale de 3 injections SC par semaines pendant les 14 premiers jours) Versus teriflunomide 14 mg PO une fois par jour.
Résultats	La fin de l'étude sera déclarée sur la base d'une analyse pré-planifiée des données en aveugle. Quand chaque étude sera alimentée à 90% pour le premier critère clinique et > ou égal à 80% pour les critères secondaire clinique clés.

Tableau 4: Résumé des essais cliniques de l'ofatumumab dans la sclérose en plaques rémittente. PO : per os. SC : sous-cutanée.

Résumé de l'efficacité des AC monoclonaux anti-CD20 dans la SEP-RR

Ci-dessous le tableau 5 montre un résumé des essais cliniques des AC anti-CD20 dans la SEP-RR :

Molécule	RITUXIMAB	OCRELIZUMAB	OFATUMUMAB
Forme	SEP-RR	SEP-R	SEP-R
Type d'étude	Phase II VS placebo	Phase III VS INFβ1a	Phase II VS Placebo
Auteur	Hauser	Hauser	Bar-Or
Année	2008	2017	2018
Journal	NEJM	NEJM	Neurology
Modalité	1 cycle IV (1000mg J1 J15)	600mg IV/6mois	3mg SC/12sem 30mg SC/12sem 60mg SC/12sem 60mg SC/4sem
Nombre de patients	104	1656	231
Nombre traités par anti-CD20	69	821	164
EDSS	2.5	2.86 (OPERA I) 2.78 (OPERA II)	
Âge (ans)	39.6	37.1 (OPERA I) 37.2 (OPERA II)	38.1 37.2 37.3 36.2
CJP	IRM : T1 gado+	TAP	IRM : T1 gado+
Résultat	0.5 VS 5.5*	0.16 VS 0.29*	65% de réduction*

Tableau 5 : Résumé des essais cliniques des AC monoclonaux antiCD20 dans la SEP-RR/SEP-R. SEP-RR : Sclérose en plaques Récurrente Rémittente. SEP-R : sclérose en plaques Récurrente. CJP : Critère de Jugement principal. INFβ1a : interféron beta 1 a. T1 gado+ : lésion prenant le contraste en séquence T1 avec injection de gadolinium. * = résultat statistiquement significatif

b. SEP-PP

La SEP-PP contrairement à la forme RR ne dispose que de deux de molécules ayant montré son efficacité dans un essai clinique. La biotine à forte dose, QIZENDAY® (absence d'AMM car deuxième essai clinique négatif) et l'OCREVUS® (seule molécule ayant l'AMM dans la SEP-PP).

Ocrelizumab

L'ocrelizumab a obtenu son AMM en janvier 2018 grâce à l'essai clinique phase III, ORATORIO publié en 2017(87). Cet étude a été réalisée chez 732 patients atteints de SEP-PP dont 488 ont reçu l'ocrelizumab, versus placebo. Les patients intégrés dans l'étude ont entre 18 et 55 ans et souffrent de la SEP-PP depuis moins de 15 ans pour un score EDSS supérieur à 5.0 ou moins de 10 ans pour un score EDSS inférieur ou égal à 5.0. La présence d'au moins une bande oligoclonale d'IgG détectée dans le LCR ou un index IgG élevé est nécessaire à l'inclusion des patients dans cette étude. Cette étude a été menée durant 120 semaines ce qui correspond à 5 cycles de 24 semaines. Le CJP est la progression confirmée de la maladie à 12 semaines. Les CJS sont la progression confirmée à 24 semaines, l'évolution du périmètre de marche entre la semaine 0 et la semaine 120, l'évolution du volume des lésions T2 entre la semaine 0 et la semaine 120, l'évolution du volume cérébral entre la semaine 24 et la semaine 120 et l'évaluation de la qualité de vie grâce au score PCS SF-36 entre la semaine 0 et la semaine 120 (score allant de 0 à 100, 100 étant la

meilleure qualité de vie possible). L'ocrelizumab a montré un intérêt concernant le CJP avec une progression confirmée à la semaine 12 de 32,9% dans le groupe ocrelizumab versus 39,3% ($p = 0,03$) dans le groupe placebo. De la même façon une différence significative de la progression confirmée à 24 semaines a été observée avec 29,8% dans le groupe ocrelizumab versus 35,7% dans le groupe placebo. Ainsi que l'évolution moyenne du périmètre de marche : baisse de 38,9% dans le groupe ocrelizumab versus 55,1% dans le groupe placebo ($p = 0,04$), l'évolution du volume totale des lésions T2 entre la semaine 0 et la semaine 120 : -3,4% dans le groupe ocrelizumab versus +7,4% dans le groupe placebo ($p < 0,001$) et l'évolution du volume cérébral entre la semaine 0 et la semaine 120 : baisse de 0,90% dans le groupe ocrelizumab versus 1,09% dans le groupe placebo. Cependant la qualité de vie mesurée par PCS SF-36 ne différait pas entre les deux groupes. Cette étude a également inclus seize critères de jugement paracliniques, seul le nombre moyen ajusté de nouvelles lésions T2 ou de lésions T2 élargies entre la semaine 0 et la semaine 120 a montré une différence entre les deux groupes : 0,31 nouvelles lésions T2 ou lésions T2 élargies dans le groupe ocrelizumab versus 3,88 dans le groupe placebo ($p < 0,001$).

Rituximab

Le rituximab a été étudié dans la SEP-PP dans un essai clinique de phase III de 2009, OLYMPUS(88). Parmi les 439 patients de l'étude, 292 recevait du rituximab 1000mg deux perfusions à 15 jours d'intervalle tous les 6 mois. La maladie devait évoluer depuis plus d'un an, avec un score EDSS $< 7,0$, et une part inflammatoire prouvée avec étude du LCR (bandes oligoclonales ou index IgG élevé). Le CJP était identique à ORATORIO : la progression du handicap confirmée à 12 semaines, définie par une augmentation de 1 point du score EDSS quand il est situé entre 2.0 et 5.5, et de 0.5 points quand il est $>$ à 5.5. Les deux groupes ne différaient pas de manière statistiquement sur le CJP (progression du handicap dans le groupe traité concerné 30,2% des patients versus 38,5% dans le groupe placebo, $p = 0,14$). Il existait toutefois une différence significative sur le CJS qu'était le nombre de lésion T2 à l'IRM cérébrale en faveur du rituximab ($p < 0,001$), le volume cérébral ne différait pas entre les deux groupes. L'analyse des sous-groupes de cette étude a montré qu'un âge plus jeune et la présence de lésions rehaussées au gadolinium sont des éléments prédictifs d'un effet thérapeutique, ce qui sous-tend que le rituximab a une efficacité chez les patients présentant encore une composante inflammatoire.

Une étude observationnelle contrôlée a été réalisée en 2019(89), elle a étudié l'efficacité du rituximab chez 113 patients atteints de SEP secondairement progressive dont 54 qui ont reçu le rituximab, le CJP est l'évolution de l'EDSS à 10 ans et le CJS est la durée de progression confirmée à 12 mois. Les résultats ont montré une différence d'EDSS significative de 0,52 points entre les deux groupes et une différence significative entre la progression confirmée de la maladie dans le groupe rituximab et celle du groupe témoin (50% versus 75%, $p = 0,03$). Malgré un niveau de preuve faible, ces résultats nous amènent à croire que le rituximab est efficace dans les formes progressives chez les patients jeunes et avec une composante inflammatoire. Par ailleurs, la généralisation de ces résultats dans la population âgée est difficile

étant donné que dans l'étude OLYMPUS les patients de plus de 65 ans n'étaient pas inclus et que dans les études observationnelles, l'âge moyen des patients est de 50 ans.

Synthèse des résultats d'ocrelizumab et du rituximab dans la SEP-PP

En comparant ORATORIO et OLYMPUS par leurs données démographiques et les résultats bruts, on peut supposer un manque de puissance dans l'étude du rituximab. La population dans OLYMPUS était 1,6 fois plus petite, mais les populations à l'inclusion de l'étude semblaient comparables ou sinon différaient au dépend du rituximab (patients plus âgés, ayant une pathologie évoluant depuis plus longtemps, EDSS à l'inclusion plus élevé). Les résultats en valeurs absolues étaient également en faveur du rituximab (tableau 6).

	RITUXIMAB – OLYMPUS	OCRELIZUMAB – ORATORIO
Auteur	Hawker	Montalban
Année de parution	2009	2017
Type d'étude	Randomisé VS placebo	Randomisé VS placebo
Journal de parution	Annals of Neurology	NEJM
Forme de SEP	PP	PP
Nombre de patients	439	732
EDSS	5,0 vs 4,5	4,7 vs 4,7
Durée de la maladie	9,2 vs 9,0	6,7 vs 6,1
Age	50,1 vs 49,6	44,7 vs 44,4
CJP	Progression handicap EDSS confirmé à 3mois	Progression handicap EDSS confirmé à 3mois
Résultat	30,2% vs 38,5% p = 0,14	32,9% vs 39,3% p=0,03*
Différence en valeur absolue du CJP	8,3 points	6,4 points

Tableau 6 : Principales données des études OLYMPUS et ORATORIO étudiant respectivement le RITUXIMAB et l'OCRELIZUMAB dans la SEP-PP. SEP : Sclérose en Plaques. PP : Primaire Progressif. EDSS : Expanded Disability Status Scale. CJP : Critère de Jugement Principal. * : résultat statistiquement significatif.

4. Sécurité

Les différents essais cliniques réalisés impliquant des AC antiCD20 dans le traitement de la sclérose en plaques, quelle que soit sa forme, ainsi que les suivis en vie réelle suggèrent un profil de sécurité similaire entre les différentes molécules et une bonne tolérance.

Cette bonne tolérance s'expliquerait tout d'abord par la grande spécificité des AC anti-CD20 pour leur cible et la présence du CD20 uniquement à la surface des LB et LT, ainsi que par l'absence de lyse des précurseurs de la lignée (cellules hématopoïétiques et lymphocytes pro-B) et des cellules responsables de l'immunité humorale (plasmoblastes et plasmocytes) n'étant pas porteurs du CD20. C'est pourquoi les capacités de restauration de la lignée B et l'immunité humorale préalablement développées sont préservées.

a. Réaction liée à la perfusion

La réaction à la perfusion est l'effet secondaire retrouvé le plus fréquemment lors des perfusions d'AC antiCD20, ce sont des symptômes peu spécifiques tels que céphalée, malaise, hypotension, tachycardie, nausée, fatigue, prurit, et qui ont pour origine la décharge cytokinique consécutive à la lyse des LB et qui débutent habituellement 30 min à 2h après le début de la perfusion.

Puisque cette lyse lymphocytaire advient de manière beaucoup plus élevée à la suite des premières perfusions, la fréquence de réactions liées à la perfusion va en diminuant au fur à mesure des cycles.

Lors de l'essai clinique de phase I du rituximab dans la SEP RR, aucun traitement de prémédication à base de glucocorticoïdes n'avait été instauré, 17 patients sur 26 ont souffert de réactions liées à la perfusion, toutes de grade I-II. Puis s'en est suivi un essai clinique de phase II incluant 69 patients recevant du rituximab, parmi eux 54 ont présenté des réactions liées à la perfusion dans les 24h suivant la perfusions : 50 de grade I-II, 4 de grade III, aucuns de grade IV. La comparaison avec le groupe placebo indique que 78,3% du groupe RTX vs 40,0% du groupe placebo ont présenté des réactions liées à la perfusion à la suite de la première perfusion, cependant lors de la seconde injection, il y avait moins de réactions à la perfusion chez les patients du groupe RTX (20,3%) que dans le groupe placebo (40,0%). Les résultats de l'étude OLYMPUS confirment que les réactions liées à la perfusion sont fréquentes mais n'entraînent pas de conséquences majeures et sont généralement résolues le jour même ou le jour suivant. Aucune réactions de stade IV n'a été observée et leur fréquence est plus élevée en début de traitement puis diminue avec le temps. Les données concernant l'ocrelizumab (ORATORIO) et l'ofatumumab (ASCLEPIOS) sont similaires. Sont décrites des réactions liées à la perfusions largement retrouvées lors des premières perfusions, principalement de stade I et II et avec un taux et une sévérité diminuant au fur et à mesure des doses administrées (tableau 7).

	Placebo (OLYMPUS, en %)	Rituximab (OLYMPUS, en %)	Ocrelizumab (OPERA I et II, en %)
1ère perfusion, S0	23.1	67.1	26.5
2ème perfusion, S2	15.1	22.6	4.7
3ème perfusion S24	9.6	20.3	13.8
4ème perfusion S26	8.9	10.9	9.6
5ème perfusion S48	6.2	13.7	7.8
6ème perfusion S50	6.3	7.1	
7ème perfusion S72	5.6	7.8	
8ème perfusion S74	7.2	4.9	

Tableau 7 : fréquence des réactions liées à la perfusion pour le placebo et le rituximab dans l'étude OLYMPUS, et l'ocrelizumab dans OPERA.

b. Infections

Dans l'étude ORATORIO, une infection était relevée chez 71,4% des patients sous ocrelizumab contre 69,9% dans le groupe placebo, les infections les plus retrouvées étaient la rhinopharyngite (22,6% ocrelizumab vs 27,2% placebo), les infections des voies urinaires, les infections des voies respiratoires supérieures (10,9 ocrelizumab vs 5,9% placebo) et des récurrences d'herpès labial (2,3% ocrelizumab vs 0,4% placebo).

Dans l'étude OLYMPUS, une infection était relevée chez 68,2 % des patients et était sévère chez 4,5 % des patients. Il s'agissait principalement, d'infections respiratoires hautes, d'infections des voies urinaires et de rhinopharyngites.

Les précurseurs de LB et les plasmocytes n'ont pas le marqueur CD20 à leur surface cellulaire, et sont donc épargnés par le traitement, ce qui explique la bonne tolérance au traitement car la reconstruction par les cellules souches et l'immunité humorale préexistante sont préservées(90).

c. LEMP

La Leuco-Encéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP) est une infection opportuniste de l'encéphale par le JC virus (JCV), atteignant préférentiellement la substance blanche, pour laquelle il n'existe pas de traitement spécifique, et pouvant être à l'origine d'un handicap sévère et de la mise en jeu du pronostic vital.

Il n'y a pas eu de cas de LEMP rapporté sous rituximab dans la SEP. Cependant, des cas de LEMP ont été rapportés chez des patients avec une maladie lymphoproliférative(91) ou une polyarthrite rhumatoïde(92).

Parmi les cas de LEMP rapportés sous ocrelizumab, 7 sont confirmés selon les critères diagnostiques, et 5 suspectés ne remplissant pas l'ensemble des critères diagnostiques. Ces 12 cas avaient un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur antérieur pouvant être la cause de la LEMP. Un seul cas de LEMP sous ocrelizumab, sans traitement confondant retrouvé, a été décrit chez un patient de 78ans qui avait une lymphopénie légère avant instauration du traitement(93,94).

d. Tumeurs malignes

Concernant le risque néoplasique, seuls quelques cas ont été rapportés dans les études sur la SEP. Jusqu'à présent, aucune alerte n'a été faite dans les autres pathologies où le rituximab est utilisé.

Concernant les néoplasies sous ocrelizumab, dans OPERA I, il y avait 3 cancers (deux carcinomes mammaires, un cancer rénal) dans le groupe traité par ocrelizumab, contre un lymphome du manteau dans le groupe traité par interféron β 1a. Des études de données à long terme sont donc en cours pour surveiller le taux de cancer, notamment du sein, sous ocrelizumab(95). A ce jour l'incidence de cancer du sein sous ocrelizumab reste comparable à la population générale.

e. Grossesse

Selon les RCP les traitements anti-CD20 sont contre-indiqués durant la grossesse.

Les AC monoclonaux ne passent pas la barrière placentaire durant le premier semestre, mais peuvent la passer sur le reste de la grossesse(96).

La toxicologie reproductive étudiée chez le singe cynomolgus montrent des concentrations en ocrelizumab plus importantes dans le plasma maternel que dans le sérum fœtal dans 90% des cas au moment de la césarienne (avec un ratio de concentration allant de 0.495 à 4.47)(75). Une faible concentration a été retrouvée dans le fluide amniotique chez la majorité des animaux. Sous ocrelizumab, 25 grossesses ont été rapportées chez les femmes participant aux essais cliniques dans la SEP, parmi lesquelles 14 fœtus ont été considérés comme exposés. A ce jour il n'est pas identifié de sur-risque, mais le nombre de données est trop faible(97). En ce sens, une étude est en cours pour recueillir les données d'ocrelizumab durant la grossesse(98).

La toxicité reproductive du rituximab étudiée chez les singes cynomolgus ne montrait pas de foetotoxicité mais une déplétion de LB au sein des organes lymphoïdes persistante à la naissance, conduisant à une diminution du taux d'IgG chez le nouveau-né animal à la naissance, ce taux se normalisait à 6 mois et ne présentait pas de précautions particulières à prendre quant à la vaccination. Les tests standards concernant le pouvoir mutagène ne s'appliquent pas à cette molécule. Les études de toxicité n'ont pas fait ressortir d'effets délétères concernant les organes de reproductions(78).

f. Autres risques

En 2018, 16 syndromes d'encéphalopathie postérieure réversible étaient répertoriés mais le lien avec le rituximab n'est pas clairement établi(99). L'encéphalopathie postérieure réversible est une entité

radio-clinique associant une atteinte réversible du SNC prédominant en postérieur associant notamment céphalées, troubles visuels, crises convulsives.

Deux cas de méningites aseptiques associées à la prise d'ocrelizumab ont été rapportés(100).

g. Gestion de la limitation du risque

Afin de limiter les réactions liées à la perfusion, les perfusions d'AC monoclonal anti-CD20 (rituximab et ocrelizumab) sont associées à une prémédication par 100 mg de méthylprednisolone IV 30 min à 1 h avant ainsi qu'un antipyrétique et un antihistaminique. La vitesse de la première perfusion est débutée à 50 mg/h puis augmentée toutes les 30 min selon la tolérance de 50 mg/h jusqu'à un maximum de 400 mg/h. La prémédication recommandée lors des essais cliniques : diphenhydramine 50mg, méthylprednisolone 125mg et paracétamol 650 mg a été comparée à une prémédication inspirée de celle de l'alemtuzumab composé de cetirizine 10mg, ranitidine 75mg et d'une augmentation des apports en eau, et les résultats obtenus ont montré une diminution de 60% de la survenues des réactions liées à la perfusion(101).

Concernant le risque infectieux, il est recommandé la réalisation d'un bilan pré-thérapeutique incluant sérologies infectieuses (VIH, VHB, VHC, VZV), exploration de l'immunité du patient (dosage pondéral des immunoglobulines, typage lymphocytaire), recherche de signes indirectes de tuberculose latente (quantiféron, radiographie thoracique). Si la sérologie IgG anti-VZV est négative, une vaccination varicelleuse est recommandée. Dans tous les cas le calendrier vaccinal du patient doit être mis à jour, une vaccination antigrippale est proposée annuellement, et une vaccination anti-pneumococcique est à renouveler tous les 5 ans. La déplétion en LB induite, atténue la réponse vaccinale, il est recommandé de réaliser la vaccination contre le pneumocoque et de mettre à jour les autres vaccins avant de commencer un traitement par anti CD20(102). Les vaccins vivants atténués étant contre-indiqués durant les traitements immunosuppresseurs, il convient de réfléchir au cas par cas à une vaccination préalable, telle que le vaccin contre la fièvre jaune si le patient a prévu des voyages en zones endémiques. Une supplémentation par Ig IV ou Ig SC peut être discutée dans les cas d'infection récurrente associée à un déficit en IgG < 5 g/L.

Concernant le risque d'exposition durant la grossesse, le bilan préthérapeutique inclus également des β -hCG pour la femme en âge de procréer, et une contraception durant toute la durée du traitement et jusqu'à 12 mois après l'arrêt de ce dernier.

5. Données légales et économiques

Concernant la SEP-PP, l'ocrelizumab (OCREVUS®) a reçu une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte puis d'une Autorisation de Mise sur le Marche (AMM) fin 2017 dans la SEP-PP active. Il n'a pas été inscrit sur la liste en SUS, malgré que ce soit le seul traitement ayant l'AMM dans la SEP-PP, devant un service médical rendu (SMR) jugé modéré(103). Sa prise en charge financière est

donc dépendante des pharmacies hospitalières, on comprend facilement pourquoi il n'est pas utilisé en pratique.

Le rituximab n'a pas l'AMM dans la SEP. Son brevet est tombé en 2014, ce qui autorise la création de biosimilaires du rituximab par procédé biotechnologique, il existe aujourd'hui six biosimilaires du Mabthera® : Blitzima®, Ritemvia®, Rituzena®, Rixathon®, Riximyo® et Truxima®(104).

IV. Discussion

1. Modification des schémas d'administration

La majeure partie des traitements de fond de la SEP nécessitent des prises d'entretien, à l'exception de l'alemtuzumab et de la cladribine (non utilisés en France) qui ont recours à un schéma d'induction. L'action des AC anti-CD20 sur les LB mémoires pose la question d'un possible schéma thérapeutique d'induction, avec recours à de nouvelles perfusions en cas de signe d'activité de la maladie. Cela permettrait de limiter le coût du traitement, et des effets secondaires potentiels au long cours. Les effets bénéfiques perdurent après la dernière injection, jusqu'à 18 mois après le dernier cycle d'injection d'ocrelizumab. Les LB qui subissent la déplétion sont principalement des LB mémoires CD27+, contrairement aux LB issus de la repopulation qui sont principalement naïfs (CD27-), ce qui pourrait expliquer en partie l'effet à long terme de cette classe de médicament(62). L'intérêt est également qu'ils n'engendrent pas d'effet rebond contrairement au natalizumab(105). Il semblerait d'ailleurs que les lymphocytes B nouvellement synthétisés après l'utilisation des AC anti-CD20 soient moins pro-inflammatoires que ceux avant traitement(106).

Une des hypothèses quant au manque d'efficacité du rituximab chez les patients ayant une SEP-P sans lésions rehaussées par le gadolinium est liée à l'étanchéité de la BHE, empêchant la molécule d'accéder aux LB activés in situ et notamment dans les pseudo-follicules lymphoïdes ectopiques présents dans les méninges. Cette hypothèse laisse penser que le rituximab par voie intrathécale pourrait montrer une meilleure efficacité que par voie IV(107).

2. Futur anti-CD20 et apparentés

L'ofatumumab, dont les études ont été détaillées dans le paragraphe III>3>a, en attente de la publication de l'essai clinique phase III, a l'avantage de s'administrer en voie SC amenant une possibilité d'auto-injection. Il se différencie également par le fait que c'est un AC monoclonal humain engendrant une immunogénicité moindre (très faible taux d'HAHA retrouvé). Il semble qu'il est à l'origine d'une déplétion moins drastique qu'avec les autres anti-CD20 et une réplétion plus rapide mais en restant efficace, pouvant faire espérer une tolérance meilleure(84).

L'ublituximab, AC anti-CD20 chimérique, a été étudié dans un essai clinique phase II, contre placebo, chez 48 patients atteints de SEP-R. Actuellement l'article n'est pas publié mais un poster était accessible lors de l'ACTRIMS 2019(88). L'étude comportait six groupes de patients traités, recevant tous une perfusion à J1, puis J5, puis 24 semaines (6mois). Les différences entre groupes étaient la posologie employée (J1 tous à 150mg, J15 entre 450mg et 600mg, M6 entre 450mg et 600mg). Le CJP était la déplétion des LB avec l'ensemble des patients traités qui avait une réduction > 95% des LB à la 4ème semaine ($p < 0.001$). Les CJS étaient les lésions prenant le contraste à l'IRM (avec une réduction de 100%, $p = 0.003$) et le TAP (0.07 dans le groupe traité). Il n'y a pas à ce jour d'essai clinique phase III disponible.

Des AC monoclonaux anti-CD19 sont également en cours d'étude. Ils permettraient de cibler une partie plus importante de la lignée B allant des pro-B aux plasmoblastes(108). Actuellement une étude de phase I sur l'inebilizumab (MEDI-551), versus placebo, a été réalisée dans la SEP-RR(109).

3. Efficacité des traitements dans les formes progressives

L'efficacité ne restant que modeste des AC anti-CD20 dans la SEP-P pourrait être expliquée par deux phénomènes : des critères d'évaluation inadaptés et/ou l'absence d'efficacité satisfaisante sur les processus neurodégénératifs.

Les critères d'évaluation clinique de la SEP-P sont peut-être à remettre en cause. Le score EDSS supérieur ou égal à 4.0 ne prend en compte que le périmètre de marche avec ou sans aide, et est ainsi dépendant des fonctions des membres inférieurs. Toutefois, les résultats des essais cliniques semblent plus probants lorsqu'on s'intéresse aux membres supérieurs. L'hypothèse physiopathologique évoquée est que la SEP serait en partie une maladie axonale centrale longueur-dépendante(110). Ainsi, le critère d'évaluation le plus sensible pourrait être un test de dextérité des membres supérieurs tel que le 9HPT (nine Hole Peg Test). L'enjeu est donc de déterminer les évaluations les plus pertinentes dans la SEP-P afin d'identifier un changement clinique dans les essais thérapeutiques(111). Pour pallier les limites du score EDSS, il existe des scores composites validés, tels que la MSFC prenant en compte une évaluation cognitive, le T25FW (Timed 25-Foot Walk) et le 9HPT(112). En ce sens, un essai thérapeutique de phase IIIb, O'HAND, s'intéressant à l'effet de l'ocrelizumab dans les SEP-PP sur la fonction des membres supérieurs va bientôt débiter (NCT04035005)(113).

La réduction du risque de progression est relativement modeste et pourrait refléter que le processus neurodégénératif sous-jacent responsable de la forme PP ne serait en fait pas amélioré par les anti-CD20. Cette hypothèse serait en adéquation avec les données d'atrophie cérébrale recueillies dans les études pivots de l'ocrelizumab où il a été mesuré une diminution partielle. De façon similaire la réduction de la progression du handicap dans les essais cliniques ne reste que très modeste(114). Ce concept a aussi été illustré dans un report de cas d'un patient ayant développé une SEP-SP bien que traité par rituximab pour sa SEP-RR(115).

4. Etudes futures souhaitées

Plusieurs essais cliniques supplémentaires dans la SEP-PP permettraient d'affiner l'utilisation des AC anti-CD20.

Une étude comparant le rituximab et l'ocrelizumab, les résultats d'OLYMPUS et ORATORIO laissant supposer que l'absence d'efficacité statistiquement significative du premier serait en lien avec un manque de puissance (les populations semblant comparables, les résultats en valeur absolue également). Bien entendu, il est nécessaire de rester prudent sur la comparaison de deux essais cliniques, d'où l'intérêt majeur en terme économique de réaliser une étude comparative de non infériorité des deux traitements.

Un essai thérapeutique des AC anti-CD20 dans la SEP-PP, limité aux formes sans activité clinique ni radiologique, permettrait éventuellement d'élargir l'indication thérapeutique si elle revenait positive.

Un essai thérapeutique des formes plus évoluées de SEP-PP, avec notamment un score EDSS plus élevé. En pratique, beaucoup de patients suivis pour une SEP-PP ont un score EDSS pouvant excéder 6.0, mais sont malheureusement absents des essais cliniques actuels ou très minoritaires. L'impact thérapeutique chez ces derniers est donc actuellement difficilement évaluable.

Le mécanisme d'induction évoqué au début de la discussion serait également intéressant à confirmer par un essai clinique comparant les deux schémas d'administration, par leur efficacité et leur tolérance sur le long terme. De la même manière, la comparaison entre les voies d'administrations intrathécale et intraveineuses pourrait être intéressante. D'autant plus que la tolérabilité serait acceptable, le traitement ne s'administrant que tous les 6 mois. Une étude s'était intéressée au rituximab intrathécal dans la SEP-P chez 8 patients avec des résultats divergents sur ses critères d'évaluation principaux biologiques : la prise de contraste leptoméningée (négatif) et des biomarqueurs du LCR (positif)(116).

V. Conclusion

Les résultats des essais cliniques des AC anti-CD ainsi que les différentes études sur les effets de la déplétion des LB dans la SEP, permettent maintenant un consensus quant à la place de la lignée B dans l'activité de la maladie. Les AC anti-CD20 permettent en effet une diminution de l'activité de la maladie clinique (par diminution du taux annualisé de poussée) et radiologique (par diminution des nouvelles lésions et prise de contraste). L'effet restant limité sur la diminution de la progression de la maladie, il est difficile actuellement d'affirmer leur rôle dans la neurodégénérescence, mais il est important de souligner que ce sont les seuls traitements ayant prouvé leur efficacité dans la SEP-PP. La sécurité d'emploi et leur rythme d'administration peu contraignant, en font des traitements bien tolérés. Il convient toutefois de rester prudent sur les effets indésirables sur le long terme des patients atteints de SEP traité par anti-CD20.

VI. Bibliographie

1. Clanet M. Jean-Martin Charcot. 1825 to 1893. *Int MS J.* juin 2008;15(2):59-61.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet Lond Engl.* 25 oct 2008;372(9648):1502-17.
3. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1 nov 1983;33(11):1444-1444.
4. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology.* avr 1996;46(4):907-11.
5. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 15 juill 2014;83(3):278-86.
6. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* févr 2018;17(2):162-73.
7. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev.* mars 2010;9(5):A387-394.
8. National estimate of multiple sclerosis incidence in France (2001-2007). - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 17 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22298591>
9. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H. The natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Neurology.* 8 déc 2009;73(23):1996-2002.
10. Nourbakhsh B, Mowry EM. Multiple Sclerosis Risk Factors and Pathogenesis. *Contin Minneap Minn.* juin 2019;25(3):596-610.
11. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* avr 1993;43(4):655-61.
12. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* juill 1995;45(7):1268-76.
13. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 20 sept 2012;367(12):1098-107.
14. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 6 oct 2011;365(14):1293-303.
15. Polman CH, Miller DH, Wajgt A, Sandrock AW. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;12.
16. Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* juin 2014;13(6):545-56.

17. CAMMS223 Trial Investigators, Coles AJ, Compston DAS, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 23 oct 2008;359(17):1786-801.
18. Hartung H-P, Gonsette R, Konig N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *The Lancet.* 21 déc 2002;360(9350):2018-25.
19. Tourbah A, Lebrun-Frenay C, Edan G, Clanet M, Papeix C, Vukusic S, et al. MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* nov 2016;22(13):1719-31.
20. MedDay Reports Top-Line Data from Phase III Trial “SPI2” for Treatment of Progressive Forms of Multiple Sclerosis [Internet]. MedDay Pharma. 2020 [cité 27 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.medday-pharma.com/2020/03/10/medday-reports-top-line-data-from-phase-iii-trial-spi2-for-treatment-of-progressive-forms-of-multiple-sclerosis/>
21. Zephir H, de Seze J, Duhamel A, Debouverie M, Hautecoeur P, Lebrun C, et al. Treatment of progressive forms of multiple sclerosis by cyclophosphamide: a cohort study of 490 patients. *J Neurol Sci.* 15 mars 2004;218(1):73-7.
22. Double-masked trial of azathioprine in multiple sclerosis. British and Dutch Multiple Sclerosis Azathioprine Trial Group. *Lancet Lond Engl.* 23 juill 1988;2(8604):179-83.
23. Frohman EM, Brannon K, Racke MK, Hawker K. Mycophenolate mofetil in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol.* avr 2004;27(2):80-3.
24. The Immunogenetics of Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review [Internet]. [cité 17 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4687745/>
25. Pittock SJ, Lucchinetti CF. The pathology of MS: new insights and potential clinical applications. *The Neurologist.* mars 2007;13(2):45-56.
26. Laman JD, Weller RO. Drainage of cells and soluble antigen from the CNS to regional lymph nodes. *J Neuroimmune Pharmacol Off J Soc NeuroImmune Pharmacol.* sept 2013;8(4):840-56.
27. Immune cell trafficking from the brain maintains CNS immune tolerance. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 17 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24569378>
28. van Zwam M, Huizinga R, Melief M-J, Wierenga-Wolf AF, van Meurs M, Voerman JS, et al. Brain antigens in functionally distinct antigen-presenting cell populations in cervical lymph nodes in MS and EAE. *J Mol Med Berl Ger.* mars 2009;87(3):273-86.
29. Miranda-Hernandez S, Baxter AG. Role of toll-like receptors in multiple sclerosis. *Am J Clin Exp Immunol.* 27 févr 2013;2(1):75-93.
30. Kouwenhoven M, Teleshova N, Ozenci V, Press R, Link H. Monocytes in multiple sclerosis: phenotype and cytokine profile. *J Neuroimmunol.* 1 janv 2001;112(1-2):197-205.
31. Karni A, Abraham M, Monsonogo A, Cai G, Freeman GJ, Hafler D, et al. Innate immunity in multiple sclerosis: myeloid dendritic cells in secondary progressive multiple sclerosis are activated and drive a proinflammatory immune response. *J Immunol Baltim Md 1950.* 15 sept 2006;177(6):4196-202.
32. Stromnes IM, Goverman JM. Active induction of experimental allergic encephalomyelitis. *Nat Protoc.* 2006;1(4):1810-9.

33. Elong Ngonu A, Pettré S, Salou M, Bahbouhi B, Soullillou J-P, Brouard S, et al. Frequency of circulating autoreactive T cells committed to myelin determinants in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Clin Immunol Orlando Fla.* août 2012;144(2):117-26.
34. Huizinga R, Hintzen RQ, Assink K, van Meurs M, Amor S. T-cell responses to neurofilament light protein are part of the normal immune repertoire. *Int Immunol.* avr 2009;21(4):433-41.
35. Dalla Libera D, Di Mitri D, Bergami A, Centonze D, Gasperini C, Grasso MG, et al. T regulatory cells are markers of disease activity in multiple sclerosis patients. *PloS One.* 2011;6(6):e21386.
36. Babbe H, Roers A, Waisman A, Lassmann H, Goebels N, Hohlfeld R, et al. Clonal expansions of CD8(+) T cells dominate the T cell infiltrate in active multiple sclerosis lesions as shown by micromanipulation and single cell polymerase chain reaction. *J Exp Med.* 7 août 2000;192(3):393-404.
37. Larochelle C, Alvarez JI, Prat A. How do immune cells overcome the blood-brain barrier in multiple sclerosis? *FEBS Lett.* 1 déc 2011;585(23):3770-80.
38. Tzartos JS, Friese MA, Craner MJ, Palace J, Newcombe J, Esiri MM, et al. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. *Am J Pathol.* janv 2008;172(1):146-55.
39. Cavallo S. Immune-mediated genesis of multiple sclerosis. *J Transl Autoimmun.* 2020;3:100039.
40. Wucherpfennig KW, Strominger JL. Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell.* 10 mars 1995;80(5):695-705.
41. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol.* juin 2005;62(6):865-70.
42. Lovato L, Willis SN, Rodig SJ, Caron T, Almendinger SE, Howell OW, et al. Related B cell clones populate the meninges and parenchyma of patients with multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* févr 2011;134(Pt 2):534-41.
43. Henderson APD, Barnett MH, Parratt JDE, Prineas JW. Multiple sclerosis: distribution of inflammatory cells in newly forming lesions. *Ann Neurol.* déc 2009;66(6):739-53.
44. von Büdingen H-C, Harrer MD, Kuenzle S, Meier M, Goebels N. Clonally expanded plasma cells in the cerebrospinal fluid of MS patients produce myelin-specific antibodies. *Eur J Immunol.* juill 2008;38(7):2014-23.
45. Owens GP, Bennett JL, Lassmann H, O'Connor KC, Ritchie AM, Shearer A, et al. Antibodies Produced by Clonally Expanded Plasma Cells in Multiple Sclerosis Cerebrospinal Fluid. *Ann Neurol.* juin 2009;65(6):639-49.
46. Tintoré M, Rovira A, Río J, Tur C, Pelayo R, Nos C, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology.* 25 mars 2008;70(13 Pt 2):1079-83.
47. Rodríguez-Pinto D. B cells as antigen presenting cells. *Cell Immunol.* déc 2005;238(2):67-75.
48. MHC class II-dependent B cell APC function is required for induction of CNS autoimmunity independent of myelin-specific antibodies [Internet]. [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3865476/>

49. Harp CT, Ireland S, Davis LS, Remington G, Cassidy B, Cravens PD, et al. Memory B cells from a subset of treatment-naïve relapsing-remitting multiple sclerosis patients elicit CD4(+) T-cell proliferation and IFN- γ production in response to myelin basic protein and myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Eur J Immunol*. oct 2010;40(10):2942-56.
50. Bao Y, Cao X. The immune potential and immunopathology of cytokine-producing B cell subsets: a comprehensive review. *J Autoimmun*. déc 2014;55:10-23.
51. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 14 févr 2008;358(7):676-88.
52. Serada S, Fujimoto M, Mihara M, Koike N, Ohsugi Y, Nomura S, et al. IL-6 blockade inhibits the induction of myelin antigen-specific Th17 cells and Th1 cells in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1 juill 2008;105(26):9041-6.
53. Barr TA, Shen P, Brown S, Lampropoulou V, Roch T, Lawrie S, et al. B cell depletion therapy ameliorates autoimmune disease through ablation of IL-6-producing B cells. *J Exp Med*. 7 mai 2012;209(5):1001-10.
54. Sellebjerg F, Börnsen L, Khademi M, Krakauer M, Olsson T, Frederiksen JL, et al. Increased cerebrospinal fluid concentrations of the chemokine CXCL13 in active MS. *Neurology*. 8 déc 2009;73(23):2003-10.
55. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 17 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15193029>
56. Stashenko P, Nadler LM, Hardy R, Schlossman SF. Characterization of a human B lymphocyte-specific antigen. *J Immunol Baltim Md 1950*. oct 1980;125(4):1678-85.
57. Hultin LE, Hausner MA, Hultin PM, Giorgi JV. CD20 (pan-B cell) antigen is expressed at a low level on a subpopulation of human T lymphocytes. *Cytometry*. 1993;14(2):196-204.
58. Tipton TRW, Roghanian A, Oldham RJ, Carter MJ, Cox KL, Mockridge CI, et al. Antigenic modulation limits the effector cell mechanisms employed by type I anti-CD20 monoclonal antibodies. *Blood*. 19 mars 2015;125(12):1901-9.
59. Deans JP, Li H, Polyak MJ. CD20-mediated apoptosis: signalling through lipid rafts. *Immunology*. oct 2002;107(2):176-82.
60. Beers SA, Chan CHT, French RR, Cragg MS, Glennie MJ. CD20 as a target for therapeutic type I and II monoclonal antibodies. *Semin Hematol*. avr 2010;47(2):107-14.
61. Monson NL, Cravens PD, Frohman EM, Hawker K, Racke MK. Effect of rituximab on the peripheral blood and cerebrospinal fluid B cells in patients with primary progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol*. févr 2005;62(2):258-64.
62. Bar-Or A, Calabresi PAJ, Arnold D, Arnlod D, Markowitz C, Shafer S, et al. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 72-week, open-label, phase I trial. *Ann Neurol*. mars 2008;63(3):395-400.
63. Quan C, ZhangBao J, Lu J, Zhao C, Cai T, Wang B, et al. The immune balance between memory and regulatory B cells in NMO and the changes of the balance after methylprednisolone or rituximab therapy. *J Neuroimmunol*. 15 mai 2015;282:45-53.

64. Jelcic I, Al Nimer F, Wang J, Lentsch V, Planas R, Jelcic I, et al. Memory B Cells Activate Brain-Homing, Autoreactive CD4+ T Cells in Multiple Sclerosis. *Cell*. 20 2018;175(1):85-100.e23.
65. Pers J-O, Daridon C, Bendaoud B, Devauchelle V, Berthou C, Saraux A, et al. B-cell depletion and repopulation in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. févr 2008;34(1):50-5.
66. Daubeuf S, Aucher A, Bordier C, Salles A, Serre L, Gaibelet G, et al. Preferential Transfer of Certain Plasma Membrane Proteins onto T and B Cells by Trogocytosis. *PLoS ONE* [Internet]. 14 janv 2010 [cité 17 avr 2020];5(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2806835/>
67. von Essen MR, Ammitzbøll C, Hansen RH, Petersen ERS, McWilliam O, Marquart HV, et al. Proinflammatory CD20+ T cells in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Brain J Neurol*. 01 2019;142(1):120-32.
68. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:683-747.
69. Palanichamy A, Jahn S, Nickles D, Derstine M, Abounasr A, Hauser SL, et al. Rituximab efficiently depletes increased CD20-expressing T cells in multiple sclerosis patients. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 juill 2014;193(2):580-6.
70. Schuh E, Berer K, Mulazzani M, Feil K, Meinel I, Lahm H, et al. Features of Human CD3+CD20+ T Cells. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 2016;197(4):1111-7.
71. Gingele S, Skripuletz T, Jacobs R. Role of CD20+ T cells in multiple sclerosis: implications for treatment with ocrelizumab. *Neural Regen Res*. 2020;15(4):663.
72. World Health Organization. General policies for monoclonal antibodies [Internet]. 2009. Disponible sur: <https://www.who.int/medicines/services/inn/generalpoliciesmonoclonalantibodiesjan10.pdf>
73. Klein C, Lammens A, Schäfer W, Georges G, Schwaiger M, Mössner E, et al. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. *mAbs*. 1 janv 2013;5(1):22-33.
74. Niederfellner G, Lammens A, Mundigl O, Georges GJ, Schaefer W, Schwaiger M, et al. Epitope characterization and crystal structure of GA101 provide insights into the molecular basis for type I/II distinction of CD20 antibodies. *Blood*. 14 juill 2011;118(2):358-67.
75. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assesment report : Ocrevus [Internet]. 2017 [cité 24 avr 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ocrevus-epar-public-assessment-report_en.pdf
76. Golay J, Semenzato G, Rambaldi A, Foà R, Gaidano G, Gamba E, et al. Lessons for the clinic from rituximab pharmacokinetics and pharmacodynamics. *mAbs*. déc 2013;5(6):826-37.
77. FDA (Food and Drug Administration). OCREVUS safely and effectively. revised 2018 2017;18.
78. Résumé des Caractéristiques Produit MabThera [Internet]. [cité 26 mai 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_fr.pdf
79. Du FH, Mills EA, Mao-Draayer Y. Next-generation anti-CD20 monoclonal antibodies in autoimmune disease treatment. *Auto-Immun Highlights* [Internet]. 16 nov 2017 [cité 27 mai 2020];8(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5688039/>

80. Du J, Wang H, Zhong C, Peng B, Zhang M, Li B, et al. Crystal structure of chimeric antibody C2H7 Fab in complex with a CD20 peptide. *Mol Immunol.* mai 2008;45(10):2861-8.
81. Taylor RP, Lindorfer MA. Immunotherapeutic mechanisms of anti-CD20 monoclonal antibodies. *Curr Opin Immunol.* août 2008;20(4):444-9.
82. Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Lond Engl.* 19 nov 2011;378(9805):1779-87.
83. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 19 janv 2017;376(3):221-34.
84. Sorensen PS, Lisby S, Grove R, Derosier F, Shackelford S, Havrdova E, et al. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology.* 18 févr 2014;82(7):573-81.
85. Bar-Or A, Grove RA, Austin DJ, Tolson JM, VanMeter SA, Lewis EW, et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The MIRROR study. *Neurology.* 15 mai 2018;90(20):e1805-14.
86. Hauser S, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, et al. B-cell Depletion and Efficacy Outcomes with Ofatumumab: Subgroup Analysis From the Pooled Phase 3 ASCLEPIOS I and II Trials (2356) [Internet]. *Neurology;* 2020. Disponible sur: https://n.neurology.org/content/94/15_Supplement/2356
87. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 19 janv 2017;376(3):209-20.
88. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: Results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol.* oct 2009;66(4):460-71.
89. Naegelin Y, Naegelin P, von Felten S, Lorscheider J, Sonder J, Uitdehaag BMJ, et al. Association of Rituximab Treatment With Disability Progression Among Patients With Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 01 2019;76(3):274-81.
90. St.Clair EW. Good and Bad Memories Following Rituximab Therapy. *Arthritis Rheum.* janv 2010;62(1):1-5.
91. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Dreyling MH, Ghielmini M, Hsu Schmitz S-F, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* 7 déc 2011;103(23):1799-806.
92. Clifford DB, Ances B, Costello C, Rosen-Schmidt S, Andersson M, Parks D, et al. Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatoid arthritis. *Arch Neurol.* sept 2011;68(9):1156-64.
93. Kartau M, Sipilä JO, Auvinen E, Palomäki M, Verkkoniemi-Ahola A. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Current Insights. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2 déc 2019;9:109-21.
94. Clifford D. Cases reported as progressive multifocal leukoencephalopathy in ocrelizumab-treated patients with multiple sclerosis [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2019/stockholm/279330/david.b.clifford.cases.reported.as.progressive.multifocal.leukoencephalopathy.html?f=listing%3D3%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Amedia%3D1>

95. Wormser D, Evershed J, Ferreira G, Stokmaier D, Wang Q, Ziemssen T. VERISMO: A Post-Marketing Safety Study to Determine the Incidence of All Malignancies and Breast Cancer in Patients With Multiple Sclerosis Treated With Ocrelizumab. :1.
96. Kane SV, Acquah LA. Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. *Am J Gastroenterol.* janv 2009;104(1):228-33.
97. Vukusic S. An update on pregnancy outcomes following ocrelizumab treatment in patients with multiple sclerosis and other autoimmune disease [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2017/ACTRIMS-ECTRIMS2017/200365/sandra.vukusic.an.update.on.pregnancy.outcomes.following.ocrelizumab.treatment.html>
98. Margulis A, Andrews E, Hernandez-Diaz S, Magyari M, Rivero-Ferrer E, Bader-Weder S, et al. Design of a Multi-Source Post-Marketing Study to Evaluate Pregnancy and Infant Outcomes. :1.
99. Mustafa KN, Qasem U, Al-Ryalat NT, Bsisu IK. Rituximab-associated posterior reversible encephalopathy syndrome. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(1):160-5.
100. Theriault M, Solomon AJ. Two cases of meningitis associated with ocrelizumab therapy. *Mult Scler Relat Disord.* févr 2020;38:101866.
101. Conte WL, Arndt N, Cipriani VP, Dellaria A, Javed A. Reduction in ocrelizumab-induced infusion reactions by a modified premedication protocol. *Mult Scler Relat Disord.* janv 2019;27:397-9.
102. Arad U, Tzadok S, Amir S, Mandelboim M, Mendelson E, Wigler I, et al. The cellular immune response to influenza vaccination is preserved in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. *Vaccine.* 11 févr 2011;29(8):1643-8.
103. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence OCREVUS sclérose en plaques primaire progressive [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-07/ocrevus_pic_ins_avis_3_ct16833.pdf
104. Les médicaments biosimilaires - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 27 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0)
105. Juto A, Fink K, Al Nimer F, Piehl F. Interrupting rituximab treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis; no evidence of rebound disease activity. *Mult Scler Relat Disord.* janv 2020;37:101468.
106. Bar-Or A, Fawaz L, Fan B, Darlington PJ, Rieger A, Ghorayeb C, et al. Abnormal B-cell cytokine responses a trigger of T-cell-mediated disease in MS? *Ann Neurol.* avr 2010;67(4):452-61.
107. Bonnan M, Ferrari S, Bertandeau E, Demasles S, Krim E, Miquel M, et al. Intrathecal rituximab therapy in multiple sclerosis: review of evidence supporting the need for future trials. *Curr Drug Targets.* 2014;15(13):1205-14.
108. Forsthuber TG, Cimbora DM, Ratchford JN, Katz E, Stüve O. B cell-based therapies in CNS autoimmunity: differentiating CD19 and CD20 as therapeutic targets. *Ther Adv Neurol Disord* [Internet]. 21 mars 2018 [cité 27 mai 2020];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5865455/>

109. Agius MA, Klodowska-Duda G, Maciejowski M, Potemkowski A, Li J, Patra K, et al. Safety and tolerability of inebilizumab (MEDI-551), an anti-CD19 monoclonal antibody, in patients with relapsing forms of multiple sclerosis: Results from a phase 1 randomised, placebo-controlled, escalating intravenous and subcutaneous dose study. *Mult Scler* Houndmills Basingstoke Engl. 2019;25(2):235-45.
110. Giovannoni G, Cutter G, Sormani MP, Belachew S, Hyde R, Koendgen H, et al. Is multiple sclerosis a length-dependent central axonopathy? The case for therapeutic lag and the asynchronous progressive MS hypotheses. *Mult Scler Relat Disord*. févr 2017;12:70-8.
111. Ontaneda D, Cohen JA, Amato MP. Clinical outcome measures for progressive MS trials. *Mult Scler J*. 2017;23(12):1627–1635.
112. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC, National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. *Mult Scler J*. août 1999;5(4):244-50.
113. Hoffmann-La Roche. A Phase IIIb Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Adults With Primary Progressive Multiple Sclerosis [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 mars [cité 23 mai 2020]. Report No.: NCT04035005. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04035005>
114. Greenfield AL, Hauser SL. B-cell Therapy for Multiple Sclerosis: Entering an era. *Ann Neurol*. 2018;83(1):13-26.
115. von Büdingen H-C, Bischof A, Eggers EL, Wang S, Bevan CJ, Cree BAC, et al. Onset of secondary progressive MS after long-term rituximab therapy - a case report. *Ann Clin Transl Neurol*. janv 2017;4(1):46-52.
116. Bhargava P, Wicken C, Smith MD, Strowd RE, Cortese I, Reich DS, et al. Trial of intrathecal rituximab in progressive multiple sclerosis patients with evidence of leptomeningeal contrast enhancement. *Mult Scler Relat Disord*. 1 mai 2019;30:136-40.

VII. Annexes

Annexe 1 : Score EDSS

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

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

COVIN Juliette

TRAITEMENT DE FOND PAR ANTICORPS ANTI-CD20 DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

2020

Mots clés : Sclérose en plaques, anti-CD20, traitement

Keywords : Multiple sclerosis, anti-CD20, therapy

Résumé

La sclérose en plaques est une maladie chronique inflammatoire avec démyélinisation et neurodégénérescence du système nerveux central. La compréhension croissante de sa physiopathologie a permis de s'intéresser notamment au rôle des lymphocytes B dans la genèse et l'évolution de la maladie. Les anticorps monoclonaux anti-CD20 ont prouvé leur action sur l'activité de la maladie, et pour la première fois amène la possibilité d'une action sur la progression. Nous avons dans ce travail mené une revue de la littérature sur les anticorps monoclonaux anti-CD20 et les différentes études disponibles dans la SEP.

Multiple sclerosis is a chronic inflammatory disease leading to demyelination and axonal degeneration of central nervous system. The growing understanding of the pathogenesis has allowed us to focus on the role of B lymphocytes in this disease. The anti-CD20 monoclonal antibodies have proven their action on the disease activity, and for the first time bring the possibility to control disease progression. We conducted a literature review on anti-CD20 monoclonal antibodies and the studies available in MS.

Jury :

Président : Pr Sophie LIABEUF

Membres :

Dr Inès MASMOUDI

Dr Maïté LIBESSART

Dr Angélique LEMAIRE