

Allongement de l'intercure d'un traitement par rituximab dans la sclérose en plaques : intérêt du suivi de la repopulation des sous types de lymphocytes B

Roxane Claverie

▶ **To cite this version:**

Roxane Claverie. Allongement de l'intercure d'un traitement par rituximab dans la sclérose en plaques : intérêt du suivi de la repopulation des sous types de lymphocytes B. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03654386

HAL Id: dumas-03654386

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03654386

Submitted on 28 Apr 2022

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE
OPTION PHARMACIE HOSPITALIÈRE - PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 22 avril 2022

Par Mme CLAVERIE Roxane
Née le 1er mai 1993 à Annonay

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988,
tenant lieu de

THÈSE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

ALLONGEMENT DE L'INTERCURE D'UN TRAITEMENT PAR RITUXIMAB DANS LA SCLÉROSE EN PLAQUES : INTÉRÊT DU SUIVI DE LA REPOPULATION DES SOUS TYPES DE LYMPHOCYTES B

----oOo----

JURY :

Président :	M. le Professeur Stéphane HONORÉ
Membres :	M. le Docteur Adil MAAROUF (Directeur)
	M. le Docteur Pierre BERTAULT-PERES (Directeur)
	M. le Docteur Cyril BREUKER

Faculté de Pharmacie
Aix-Marseille Université

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05

Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

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

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

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

MAITRES DE CONFERENCES

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

ENSEIGNANTS CDI

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

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

MAITRES DE CONFERENCES

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

BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY

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

PRATIQUE OFFICINALE	Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

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

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE – CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

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

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

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

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

MAITRES DE CONFERENCES

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

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



LE DOYEN
F. DIGNAT-GEORGE

Remerciements

Aux membres du jury :

M. le Pr Stéphane HONORE

Pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Pour vos conseils, votre disponibilité et votre bienveillance. Soyez assuré de mon respect et de ma reconnaissance.

M. le Dr Adil MAAROUF

Pour m'avoir fait confiance et d'avoir accepté la direction de ce travail. Pour ta bonne humeur et ton enthousiasme. Pour ta disponibilité et l'aide que tu m'as apportée qui m'ont permis d'aller au bout de cette thèse. Je suis très honorée d'avoir pu travailler avec toi.

M. le Dr Pierre BERTAULT-PERES

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury. Merci pour tout le savoir et l'expérience professionnelle que vous m'avez transmis durant mon internat. Votre estime et votre confiance me touchent. Veuillez trouver ici le témoignage de mon respect et de ma reconnaissance.

M. le Dr Cyril BREUKER

Pour avoir aimablement accepté de participer à ce jury de thèse. Pour l'attention que vous avez portée à ce travail, mes sincères remerciements.

À ma famille et à mes proches, cette thèse vous est dédiée.

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

Résumé

De manière inattendue, et bien que la sclérose en plaques (SEP) soit une maladie médiée par la réponse Th1 et Th17 sur le plan physiopathologique (1–4), les traitements induisant une déplétion des lymphocytes B (LB) exprimant le marqueur CD20 ont une efficacité redoutable sur le contrôle de la maladie (5–8) et sont actuellement largement utilisés dans le traitement de la SEP, aussi bien dans sa forme récurrente-rémittente (6) que progressive active (8). Cette avancée thérapeutique a conduit de nombreuses équipes à explorer le lien entre les LB et l'activité de la maladie (9–14). Ainsi, les rôles principaux des LB dans la SEP sont la présentation de l'antigène (AG) au lymphocyte T (LT) et la production de cytokines pro-inflammatoires.

Cependant, même si les anti-CD20 sont largement utilisés dans la SEP, notamment depuis 2018 avec l'arrivée de l'ocrélizumab (6), l'étendue et la durée de la déplétion optimale ne sont pas encore totalement connues. De plus, le risque infectieux, dû à l'immunosuppression (15) avec les thérapies anti CD20 est plus important qu'avec les autres traitements de la SEP (15) et un espacement entre deux cures pourrait permettre de réduire ces effets indésirables (16).

L'espacement entre deux cures de rituximab (RTX) devient alors un enjeu clinique d'un point de vue de l'efficacité du traitement, de la tolérance, de la qualité de vie du patient, ainsi qu'un enjeu économique.

Dans les essais cliniques portant sur le RTX, le délai entre chaque perfusion varie entre 6 et 12 mois et la dose entre 500 et 2000 mg pour chaque cure (5,17–19). Une étude récente a montré un effet très durable, maintenu jusqu'à 2 ou 3 ans, d'une injection de RTX (20). On peut supposer que cela est dû à un repeuplement lent d'une ou plusieurs sous-populations de LB exprimant le CD20 (21,22). Certaines autres études ont tenté de modéliser le repeuplement des LB après la perfusion, cependant le recul est moindre, car les patients ont été systématiquement re-perfusés entre 6 et 12 mois, aucune conclusion formelle n'est alors possible (18,21).

Depuis 2018, les durées d'intercure de RTX sont allongées au-delà de 6 mois (jusqu'à 24 mois) chez tous les patients atteints de SEP suivis au CHU de Marseille. Cette cohorte de patients est une opportunité unique d'explorer le repeuplement des LB et leurs sous types pendant une longue période sans nouvelle perfusion.

Il a été réalisé, depuis le mois de juillet 2020, un immunophénotypage (IP) de chaque patient traité par RTX atteint de la SEP. Le premier objectif de l'étude est d'évaluer la cinétique et la variabilité du repeuplement des LB après déplétion en anti-CD20, ainsi que son lien avec la survenue de poussées cliniques. Une analyse de ce repeuplement pourrait permettre la mise en lumière d'un biomarqueur d'intérêt en lien avec l'efficacité du traitement. Le second objectif est de déterminer les facteurs qui influencent ce repeuplement.

Mots-clefs : anti-CD20, rituximab, intercure, sclérose en plaques, Lymphocyte B, immunophénotypage, modélisation, repopulation, biomarqueur, médecine personnalisée.

Table des matières

Remerciements
Résumé
Table des matières **1**
Liste des abréviations **2**
Index des figures **3**
Index des tableaux **4**
I. Généralités **6**
A. La sclérose en plaques 6
1. Epidémiologie 6
2. Les différentes formes de SEP 6
3. Les signes cliniques 7
4. La physiopathologie 9
5. Le diagnostic 10
6. Les traitements 12
6.1. Les traitements de la poussée 12
6.2. Les traitements de fond 13
6.3. Les traitements symptomatiques 18
6.4. Le rituximab 19
B. Les lymphocytes B 20
1. Le rôle immunopathologique des LB dans la SEP 20
2. Les biomarqueurs des LB 21
II. Problématiques liées à l'administration semestrielle et indéfinie des anti CD20, conformément aux RCP dans le traitement de la SEP **24**
A. Efficacité et sécurité du RTX 24
B. Intérêt d'une médecine personnalisée 28
III. Allongement de l'intercure d'un traitement par RTX dans la SEP : suivi de la repopulation des sous types des LB **30**
A. Les objectifs de l'étude 30
B. Etude 31
1. Matériels et Méthodes 31
2. Résultats 34
3. Discussion 41
Conclusion **43**
Références bibliographiques **45**
Annexe **53**

Liste des abréviations

AC :	Anticorps
AG :	Antigène
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
APHM :	Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille
BHE :	Barrière Hématoencéphalique
CCTIRS :	Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé
CMF :	Cytométrie en Flux
CNIL :	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPA :	Cellules Présentatrices d'Antigène
DHO-DH :	DiHydroOrotate DésHydrogénase
DRS :	Direction de la Recherche Santé
EBV :	Virus d'Epstein-Barr
EDSS :	Expanded Disability Status Scale (échelle de cotation du handicap)
Gd :	Gadolinium
IC :	Intervalle de Confiance
IFN :	Interféron
Ig :	Immunoglobulines
IM :	Intramusculaire
IP :	Immunophénotypage
IRM :	Imagerie par Résonance Magnétique
IS :	Immunosuppresseur
LB :	Lymphocyte B
LCR :	Liquide Céphalo-Rachidien
LEMP :	Leucoencéphalite Multifocale Progressive
LLC :	Leucémie Lymphoïde Chronique
LT :	Lymphocyte T
MO :	Moelle Osseuse
NFS :	Numération de la Formule Sanguine
NMO :	Neuromyélite Optique
NORB :	Névrite Optique Rétrobulbaire
Nrf2 :	Nuclear factor E2-Related Factor-2
OFSEP :	Observatoire Français de la Sclérose en Plaques
OR :	Odds Ratio (rapports de cotes)
RCP :	Résumé des Caractéristiques du Produit
RTX :	Rituximab
S1P :	Sphingosine-1-Phosphate
SC :	Sous-cutanée ou Surface corporelle
SD :	Standard Deviation (écart-type)
SEP-PP :	Sclérose En Plaques Primaire Progressive
SEP :	Sclérose En Plaques
SEP-RR :	Sclérose En Plaques Récurrente-Rémittente
SEP-SP :	Sclérose En Plaques Secondaire Progressive
SNC :	Système Nerveux Central
TAP :	Taux Annualisé de Poussées

Index des figures

Figure 1 : Stratégie thérapeutique dans le traitement de la poussée (Vidal) 12
Figure 2 : Stratégie thérapeutique dans le traitement de la SEP-RR (Vidal) 13
Figure 3 : Stratégie thérapeutique dans le traitement de la SEP-SP et PP (Vidal)..... 14
Figure 4 : Réponse immunitaire des LB..... 22
Figure 5 : Nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium (Gd) et nombre moyen de nouvelles lésions sur les séquences IRM pondérées en T2 jusqu'à la 72e semaine d'étude. D'après Bar-Or et al, Ann Neurol, 2008. 25
Figure 6 : Répartition en pourcentage du type de SEP de la population étudiée 34
Figure 7 : Modélisation de la repopulation des LB CD19 38
Figure 8 : Modélisation de la repopulation des LB mémoires CD27..... 38
Figure 9 : Proportion (%) de patients ayant atteint le double seuil à 8, 12, 18 et 23 mois..... 39

Index des tableaux

Tableau 1
Les critères de McDonald 2017 pour le diagnostic de la SEP chez les patients présentant une poussée au début de la maladie 11

Tableau 2
Marqueurs de surface cellulaire des différents sous-types des cellules B (70) 24

Tableau 3
Détail des traitements antérieurs de la population étudiée 35

Tableau 4
Résumé des caractéristiques de la population 36

Tableau 5
Activité de la maladie durant l'espacement thérapeutique du RTX 38

Introduction

La SEP est une maladie neuroinflammatoire, auto-réactive, chronique qui touche sélectivement le système nerveux central (SNC). Elle évolue par poussées, dues à des lésions associant démyélinisation et inflammation. Après de nombreuses années de maladie, une composante neurodégénérative surajoutée entraîne une installation plus insidieuse, progressive, d'un handicap neurologique (23).

Il s'agit de la 1ère cause de handicap non traumatique chez le sujet jeune (24). Elle est à l'origine de troubles moteurs et sensitifs, de douleurs, de troubles visuels, de troubles cognitifs et de troubles vésico-sphinctériens et sexuels. L'impact de la SEP sur la vie personnelle et professionnelle est souvent majeur (24).

En France, environ 110 000 patients sont atteints par la maladie avec une prédominance chez la femme et un âge de découverte moyen de 30 ans (24). A l'échelle mondiale, on décrit un gradient nord-sud, mais il existe un manque de données pour la partie sud notamment les pays africains (25).

L'origine de la SEP est multifactorielle avec une composante génétique et environnementale (exposition au virus d'Epstein Barr (EBV), carence en vitamine D, tabagisme…) (26–33).

Les traitements de la SEP sont nombreux. En effet, la pathologie est fréquente, et la recherche dans ce domaine est très active. Ils agissent principalement en tant qu'immunosuppresseurs (IS) ou immunomodulateurs. Parmi les traitements les plus efficaces, les anti-CD20 agissent en induisant une déplétion sélective des LB. Cependant, le risque infectieux chez les patients traités par anti CD20 est plus important qu'avec les autres traitements de la SEP (15). Ce risque serait diminué par un espacement plus important entre deux cures (16).

I. Généralités

A. La sclérose en plaques

1. Epidémiologie

La SEP est la « première cause de handicap sévère non traumatique chez les jeunes adultes » (24). L'âge moyen des premiers symptômes se situe aux alentours des 30 ans avec un sex-ratio de 1 homme pour 3 femmes pour la forme rémittente (26).

En France, on compte environ 110 000 personnes touchées avec 4 000 à 6 000 nouveaux cas par an (25). Ce nombre est en constante évolution, possiblement lié à une recrudescence de la maladie (trait commun à de nombreuses maladies auto-immunes dans les pays fortement industrialisés) mais également lié à une nette amélioration du diagnostic ces 20 dernières années (27,28).

2. Les différentes formes de SEP

En 1996, Lublin et Reingold proposent une classification clinique des différentes formes de SEP, basée sur un consensus de neurologues nord-américains considérés comme experts de la maladie et ayant pour but de faciliter les essais thérapeutiques dans la maladie (34). Ainsi, cliniquement la maladie débute dans 85% des cas par l'apparition de poussées inflammatoires suivies par des phases de rémission partielles ou totales (forme récurrente-rémittente : RR) (35). Puis, environ 50% des formes RR vont installer une aggravation progressive et insidieuse de leur handicap au bout d'une à trois décennies, appelée forme secondaire progressive (SP) (35). Environ 15% des patients vont débuter leur maladie par une forme progressive d'emblée, appelée forme primaire progressive (PP) (35).

Une meilleure compréhension de la maladie, permise par d'importants progrès en imagerie et le développement de marqueurs biologiques, a permis d'aboutir à une nouvelle classification plus objective de la SEP (36). Cela a également conduit à une simplification de la classification. En effet, les patients sont « classés » en fonction de deux paramètres : la présence ou l'absence d'activité et la présence ou l'absence de progression. L'activité étant définie par la survenue de poussées cliniques, de nouvelles lésions à l'IRM ou le rehaussement au gadolinium de lésions. La progression est en revanche plus difficile à définir. Les auteurs proposent de suivre plusieurs mois les patients, en évaluant régulièrement leur état clinique et en s'assurant de l'absence de fluctuations de l'aggravation constatée.

Les auteurs conseillent également de réviser au moins annuellement le statut de la maladie chez un même patient du fait du caractère évolutif de la maladie.

3. Les signes cliniques

Les symptômes peuvent être très variés et différents selon les patients, la forme de la SEP et la chronologie de la maladie. Il existe deux évènements cliniques distincts : la poussée et la progression (23).

Une poussée est l'apparition de nouveaux symptômes ou une aggravation de symptômes déjà présents de manière subaiguë. Un épisode de poussée dure au minimum 24 heures et nécessite l'exclusion d'une infection qui pourrait être la cause de l'aggravation clinique (23).

La poussée inaugurale correspond le plus souvent à un de ces deux cas :

- **La névrite optique rétrobulbaire (NORB),** qui est une atteinte du nerf optique se manifestant par une baisse de la vision souvent associée à une douleur péri- orbitale, un scotome central et une dyschromatopsie. Elle révèle la maladie dans 25 % des cas (35).

- **La myélite partielle,** qui se présente très souvent par des troubles sensitifs, moteurs, sphinctériens, sexuels. On retrouve également le signe de Lhermitte (sensation de décharges électriques le long du rachis déclenchée à la flexion antérieure de la tête) (35).

Les poussées ne doivent pas être confondues avec le phénomène d'Uhthoff qui correspond à la réactivation de symptômes anciens. Ce phénomène est provoqué par l'élévation de la température corporelle liée à une infection, une activité sportive ou un climat chaud (23).

Concernant la symptomatologie des formes progressives, on retrouve souvent une paraparésie spastique ainsi que des ataxies (35).

Dans la phase d'état, c'est-à-dire entre deux poussées, des symptômes très variables peuvent être source d'un handicap, tel que des troubles cognitifs, des troubles vésico-sphinctériens, sexuels, une très grande asthénie chronique et des douleurs neuropathiques. À ces troubles s'ajoutent d'éventuelles séquelles de poussées antérieures (23).

La progression est l'aggravation de symptômes sur une durée d'au moins 6 à 12 mois d'affilée (23).

Le pronostic de cette maladie est imprévisible avec des facteurs prédictifs d'évolution qui restent encore à prouver. Les facteurs de bon pronostic sont : un sexe féminin, un début entre 20 et 40 ans, une longue période entre deux premières poussées, l'absence de séquelles après les premières poussées, une forme RR (37). Les facteurs de mauvais pronostic sont : un sexe masculin, un début après 40 ans, une forme PP avec atteinte motrice (37), une forte accumulation de la charge lésionnelle à l'IRM dans les premières années de la maladie (38) ou la présence de lésions sous tentorielles (39).

4. La physiopathologie

L'origine de la SEP n'est à ce jour non encore clairement élucidée.

D'après les connaissances actuelles, l'épigénétique jouerait un rôle majeur dans la physiopathologie de la maladie (26). Elle est probablement à l'origine d'une réaction auto-immune auto-entretenue et qui induit, en l'absence de traitement et après plusieurs années d'évolution, des phénomènes neurodégénératifs (17–24).

La SEP est une maladie « multigénique » puisqu'elle n'est pas liée à un seul gène, mais à de nombreux variants génétiques (29). Les études suggèrent une prédisposition génétique. En effet, le risque d'être atteint de la maladie est plus élevé lorsqu'un membre de la famille est touché, d'autant plus si les deux parents sont touchés et chez les jumeaux homozygotes (29–31).

Cette multitude de gènes interagit donc plus ou moins avec différents facteurs environnementaux présumés tels que le manque de vitamine D, le tabagisme, ou bien encore l'EBV dont la prévalence est fortement corrélée à l'incidence de la SEP (32,33).

La réaction autoimmune en cause fait intervenir des clones lymphocytaires autoréactifs (LT CD4+ helpers activés) qui traversent la barrière hématoencéphalique (BHE) via les vaisseaux sanguins ou directement à travers cette barrière. Les LT agiraient en recrutant d'autres cellules inflammatoires responsables de la destruction de la gaine de myéline par l'intermédiaire de cytokines pro-inflammatoires (12).

Il existe également une atteinte axonale primitive (directement due à l'inflammation) ou secondaire via la perte de la gaine de myéline nécessaire à la survie de l'axone et à la conduction de l'influx nerveux. On retrouve donc la présence de plaques de démyélinisation focales et disséminées principalement dans la substance blanche. La gaine de myéline peut, au début de la maladie et dans les formes RR, se remyéliniser grâce aux oligodendrocytes et ainsi restaurer la conduction. Ceci explique la période de récupération entre deux poussées (23).

5. Le diagnostic

Le diagnostic se base depuis le milieu du XXe siècle sur la présence de deux critères : la dissémination spatiale (c.à.d. démontrer que la maladie touche en différents endroits le système nerveux central) et la dissémination temporelle (c.à.d. que la maladie est chronique).
Les derniers critères utilisés en routine clinique sont ceux de MacDonald révisés en 2017 (28) et qui s'appuient sur la présence de ces 2 conditions (tableau 1) :

- La dissémination spatiale, déterminée par une atteinte clinique avec plusieurs zones touchées, qui ne peuvent pas être expliquées par une seule et même lésion. A l'imagerie on retrouve des lésions de localisation.

- La dissémination temporelle est démontrée soit avec des épisodes cliniques distincts soit à l'aide de l'imagerie avec des lésions d'âges différents. Depuis 2017 ce critère de dissémination peut être remplacé par l'objectivation de la présence d'une inflammation du liquide céphalo-rachidien (LCR).

Présentation clinique	**Nombre de lésions objectivées cliniquement**	**Données supplémentaires requises pour établir le diagnostic de SEP**
≥ 2 poussées	≥ 2	Aucune
≥ 2 poussées	1 (aussi bien qu'une histoire claire d'un précédent épisode impliquant une lésion dans une localisation anatomique distincte)	Aucune
≥ 2 poussées	1	**Dissémination spatiale** démontrée par un autre épisode clinique impliquant un site du SNC différent ou par IRM.
1 poussée	≥ 2	**Dissémination temporelle** démontrée par un autre épisode clinique ou par IRM OU présence de bandes oligoclonales spécifiques dans le LCR.
1 poussée	1	**Dissémination spatiale ET temporelle**

Tableau 1 : Les critères de McDonald 2017 pour le diagnostic de la SEP chez les patients présentant une poussée au début de la maladie

Les éléments paracliniques

L'IRM est un examen clé pour le diagnostic et le suivi des patients atteints de SEP. Cet examen, disponible en routine, est le seul pouvant visualiser avec une excellente précision, les lésions démyélinisantes (« les plaques ») et ainsi définir l'existence ou non d'une activité (35).

Ainsi, les lésions caractéristiques de la maladie sont visibles en hypersignal sur les séquences pondérées en T2, parfois en hyposignal sur les séquences pondérées en T1 et se rehaussent après injection de gadolinium si elles ont moins de 3 mois (40). Elles sont localisées en péri ventriculaire, en juxta-cortical, dans la fosse postérieure ou dans la moelle (41,42).

En France, l'OFSEP (Observatoire Français de la SEP) a rédigé des recommandations pour la réalisation des IRM dans la SEP, aussi bien pour le diagnostic que le suivi (43).

Sur le plan biologique, les phénomènes pathologiques se passant au-delà de la barrière hémato-encéphalique, il n'existe pas de marqueurs sanguins pertinents pour le diagnostic de la maladie. En revanche, il est possible de faire une ponction lombaire qui permettra de mettre en évidence chez plus de 95% des patients une synthèse intrathécale d'anticorps (AC) avec la présence de bandes oligoclonales en iso-électrofocalisation et/ou un index de IgG positif (> 0.7g/l) (35). La biochimie et la cytologie du LCR sont aspécifiques et aident aux diagnostics différentiels (35).

6. Les traitements

6.1. Les traitements de la poussée

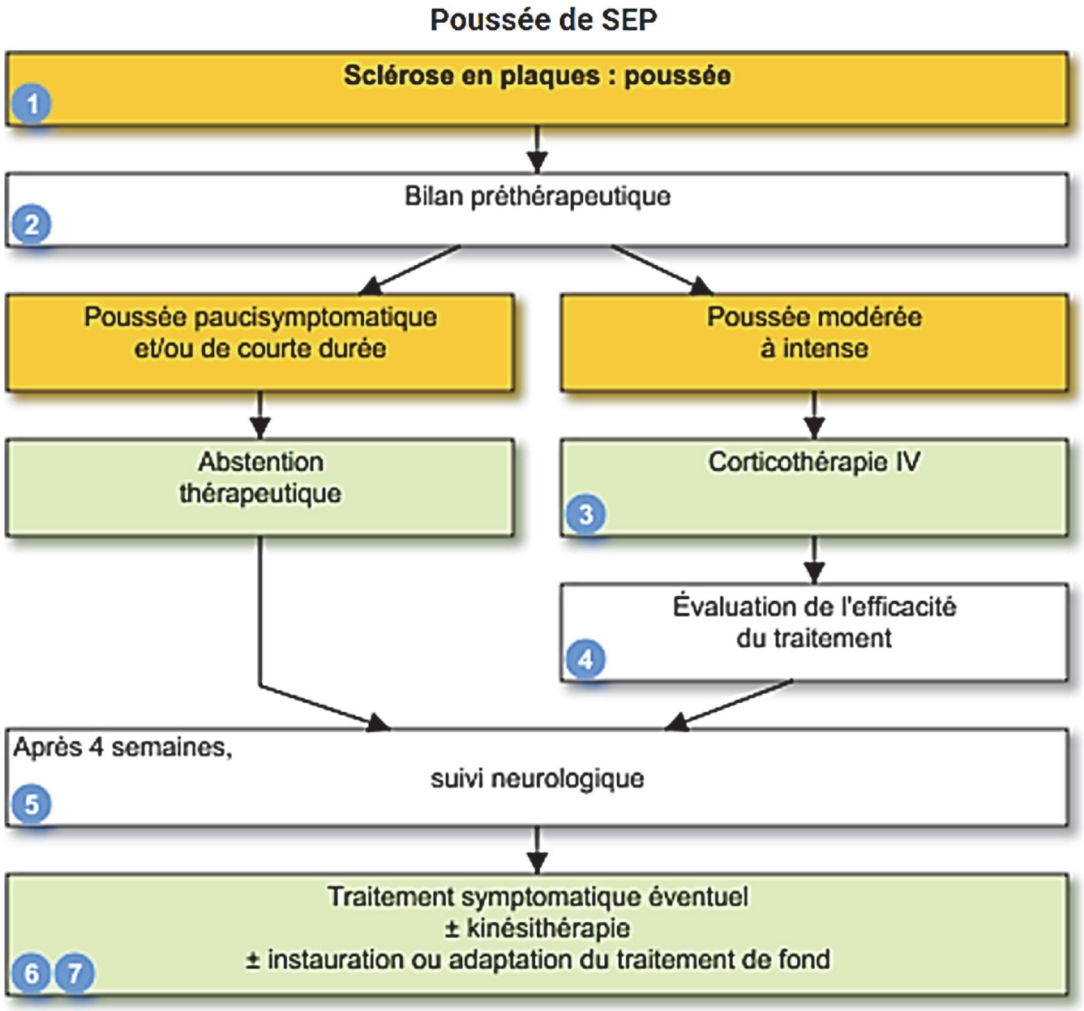


Figure 1 : Stratégie thérapeutique dans le traitement de la poussée (Vidal)

La méthylprednisolone intraveineuse (IV) est utilisée en bolus à la dose de 1 g par jour pendant 3 à 5 jours (44).

6.2. Les traitements de fond

Deux stratégies thérapeutiques sont possibles : lutter contre les cellules de l'immunité ou bien agir sur les oligodendrocytes et la remyélinisation de l'axone (piste appartenant encore au domaine de la recherche).

Le choix du traitement doit se faire en fonction de la classification de la SEP, de l'activité de la maladie, des contre-indications, de la tolérance, des différents modes d'administrations et des préférences des patients.

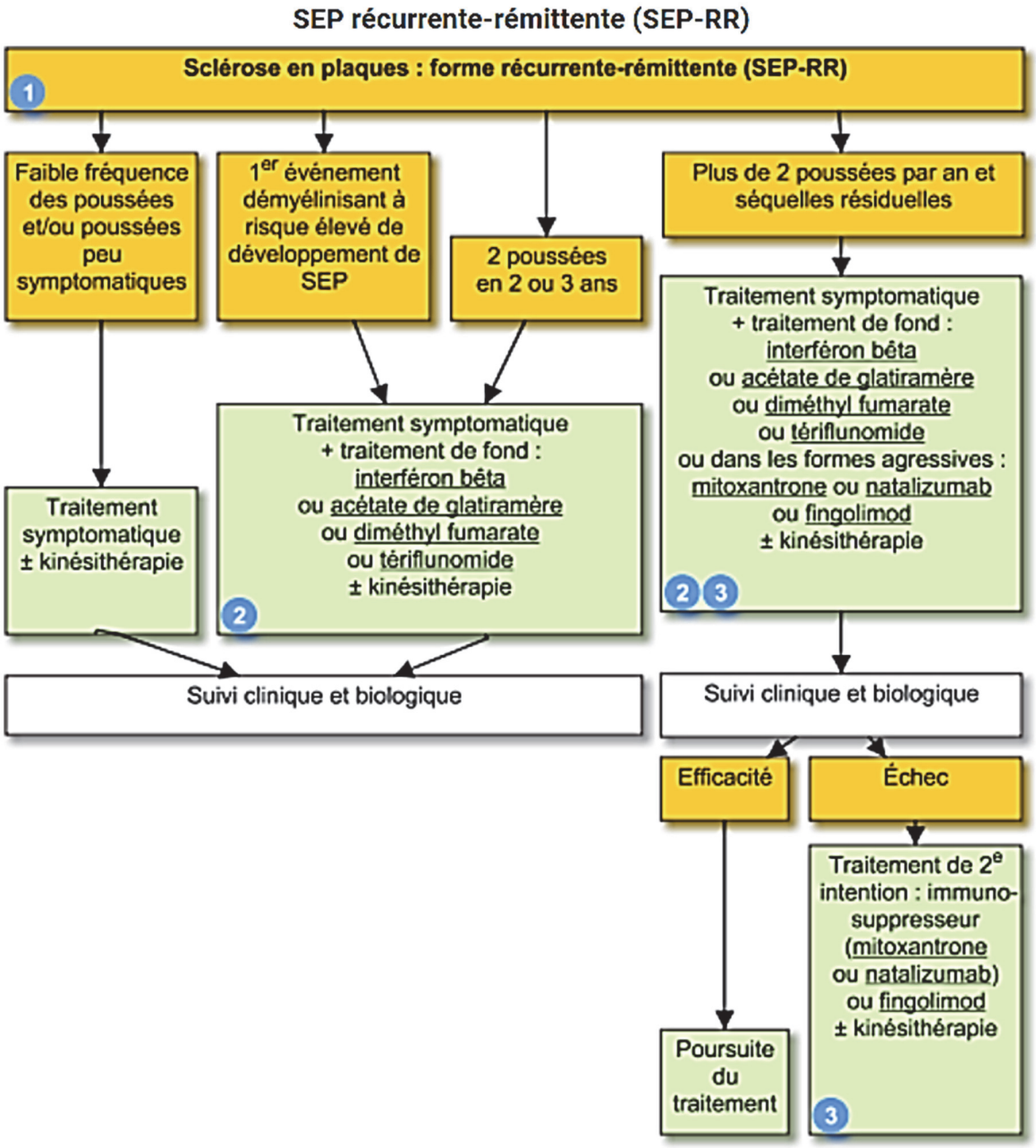


Figure 2 : Stratégie thérapeutique dans le traitement de la SEP-RR (Vidal)

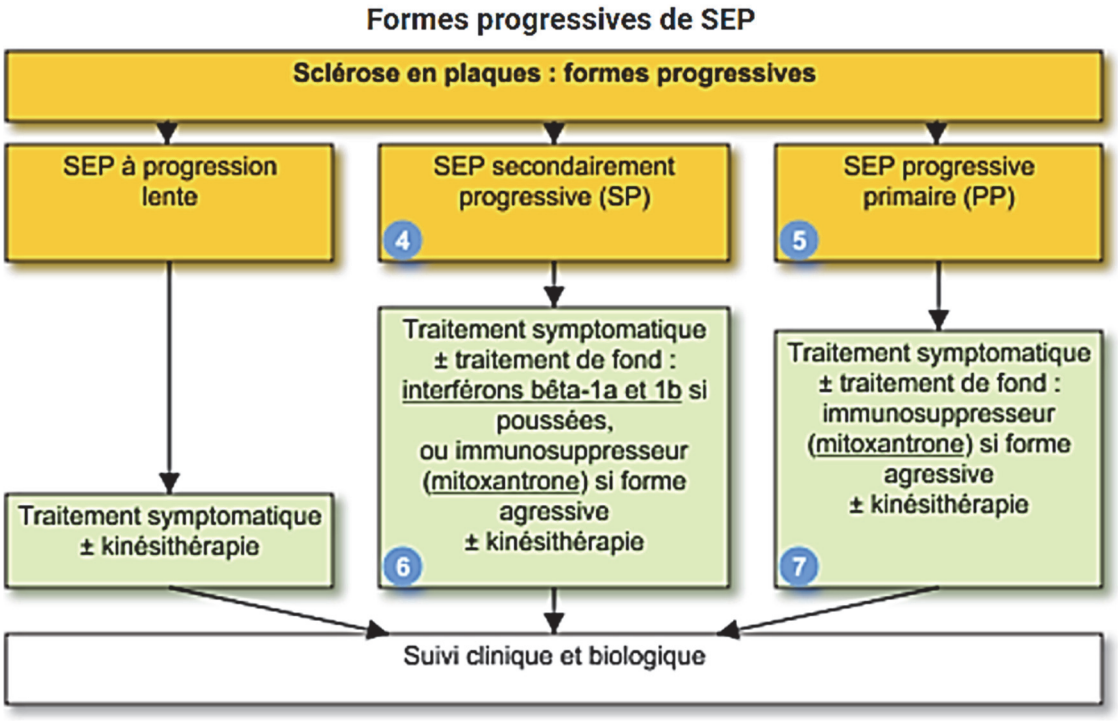


Figure 3 : Stratégie thérapeutique dans le traitement de la SEP-SP et PP (Vidal)

a) Les immunosuppresseurs

Fingolimod (GILENYA®)

Le fingolimod est indiqué en 2e intention dans les formes actives de SEP-RR malgré un traitement bien conduit par interférons (IFN) ou par acétate de glatiramère, ou en 1re intention dans les SEP-RR sévères d'évolution rapide.

Le fingolimod est un agoniste des récepteurs S1P (sphingosine-1-phosphate) présents sur les lymphocytes, provoquant leur mobilisation dans les ganglions lymphatiques, empêchant ainsi leur migration dans le SNC.

Les effets indésirables graves rapportés sont une insuffisance hépatique aiguë ainsi que la Leuco Encéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP) causée par le virus JC qui peut être mortelle ou responsable de handicap sévère.

La posologie est de 0.25 mg ou 0.50 mg sous la forme d'une gélule à prendre une fois par jour (45).

Mitoxantrone (ELSEP® ; MITOXANTRONE® ; NOVANTRONE®)

La mitoxantrone dispose d'une AMM (autorisation de mise sur le marché) pour les formes très actives et associées à un handicap évoluant rapidement, en 2e intention.

Ce médicament réduit la fréquence des poussées, la progression du handicap et le nombre des lésions à l'IRM.

La toxicité hématologique et cardiaque implique une surveillance hématologique et par échographie durant la durée du traitement.

La mitoxantrone est administrée en perfusion pendant 6 mois à la dose de 12 mg/m^2 IV une fois par mois, sans dépasser 20 mg avec une dose maximale cumulée limitée à 72 mg/m^2 et une dose totale cumulée de 120 mg (46).

Natalizumab (TYSABRI®)

Le natalizumab est indiqué en 2^e intention chez les patients présentant une forme active de SEP-RR n'ayant pas répondu à un traitement de 1ère intention bien conduit, ou ayant une forme sévère d'évolution rapide. Le natalizumab réduit le nombre de poussées, le nombre de nouvelles lésions et la progression du handicap.

Le natalizumab se fixe à la sous-unité alpha 4 des LT ce qui empêche leur passage à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE).

En cas de traitement IS antérieur, il faut attendre 6 mois avant d'instaurer le natalizumab.

La prise du natalizumab est liée à un risque accru de LEMP.

Le traitement est administré à la dose de 300 mg, sous forme de perfusion tous les mois (47).

Cladribine (MAVENCLAD®)

La cladribine a une AMM dans le traitement des formes très actives de SEP-RR ou dans les SEP SP actives chez des patients en échec thérapeutique.

C'est un analogue nucléosidique de la désoxyadénosine qui entraîne une déplétion sélective des LT et des LB.

L'administration de ce médicament se fait sous la forme de 2 cycles de traitement de 2 semaines à 1 an d'intervalle, un cycle correspondant à 1.75 mg/kg/an, sous forme de comprimé (48).

Azathioprine (IMUREL®) est utilisé hors AMM dans le traitement de la SEP-RR. Ce traitement impose une surveillance régulière de l'hémogramme. De plus, un dépistage des patients ayant un déficit en S-thiopurine méthyltransférase (TPMT) est recommandé avant d'initier le traitement. En effet, le risque de myélosuppression sévère et potentiellement fatale est majoré chez les patients présentant ce déficit. Afin de prévenir ce risque, il est admis de

réduire la posologie initiale chez ces patients ou bien de choisir un autre traitement, ainsi que de réaliser une surveillance étroite de la numération de la formule sanguine (NFS) (49).

Cyclophosphamide (ENDOXAN®) est utilisé en hors AMM dans le traitement des formes agressives de SEP-RR ou progressives en 1re ou en 2e intention. La dose maximale cumulée est de 20g (50).

Mycophénolate mofétil (CELLCEPT®) est un traitement des SEP progressives utilisé en hors AMM (51).

Ocrélizumab (OCREVUS®)

L'ocrélizumab est indiqué en 1ère ou 2e intention dans les formes actives de SEP-RR et en 1ère intention dans la SEP-PP à un stade précoce de la maladie.

C'est un AC monoclonal humanisé recombinant qui cible sélectivement le CD20 exprimé à la surface des LB induisant ainsi une déplétion des lymphocytes par apoptose. Cela va interférer dans la présentation des antigènes (AG) aux LT ainsi que dans la libération des cytokines pro-inflammatoires.

Le risque lié à ce traitement est une susceptibilité aux infections pouvant aller jusqu'au décès (52).

Alemtuzumab (LEMTRADA® ; CAMPATH®) est un traitement de 2e intention dans les formes RR. C'est un AC humanisé anti CD52 qui agit en provoquant la lyse des lymphocytes par activation du complément (52).

Ofatumumab (ARZERRA® ; KESIMPTA®)

L'ofatumumab est utilisé comme traitement des leucémies lymphoïdes chroniques (LLC). L'ofatumumab est un AC monoclonal humain qui se lie à l'AG CD20 (53). Il s'agit d'un traitement de 1ère ou 2e intention des formes actives de SEP-RR ou de SEP-SP (54).

Daclizumab (ZINBRYTA® ; ZENAPAX®)

Le daclizumab est utilisé initialement dans le traitement des rejets de greffe. C'est un AC recombinant humanisé antagoniste du récepteur de l'interleukine 2 (55). Ce traitement est utilisable en 1ère ou 2e intention dans de toutes formes actives de SEP (56).

b) Les immunomodulateurs et apparentés

Interférons bêta (IFN bêta)

IFN bêta-1a (AVONEX®, REBIF®)

IFN bêta-1b (BETAFERON®, EXTAVIA®)

Peginterféron bêta-1a (PLEGRIDY®)

Les INF disposent d'une AMM en 1ère intention dans la SEP-RR et dans la SEP-SP avec persistance de poussées (sauf AVONEX® et PLEGRIDY®). Ils réduisent de 30 % la fréquence des poussées, de 50 à 70 % le nombre de lésions à l'IRM et ralentissent la progression du handicap.

Ils appartiennent à la famille des cytokines qui ont une action immunomodulatrice du SNC en interagissant avec des récepteurs à la surface des cellules.

Sous INF, il est important de surveiller l'hémogramme, les transaminases et la fonction rénale.

Ils s'administrent par voie intra-musculaire (IM) ou sous-cutanée (SC), une à plusieurs fois par semaine (57).

Acétate de glatiramère (COPAXONE® ; GLATIRAMER®)

L'acétate de glatiramère est un traitement de 1ère intention dans la SEP-RR, en cas de contre-indication ou d'intolérance aux INF. Il réduit le nombre de poussées, mais sans bénéfice démontré sur l'évolution du handicap, ainsi que sur l'imagerie.

Il agirait sur les cellules de l'immunité innée, telles que les monocytes et les cellules dendritiques, ainsi que sur les LB, qui modulent les fonctions adaptatives des LT induisant une sécrétion anti-inflammatoire et régulatrice des cytokines (58).

Il s'administre par voie SC à la dose de 20 mg une fois par jour ou 40 mg 3 fois par semaine (59).

Tériflunomide (AUBAGIO®)

Le tériflunomide est un traitement de 1ère intention des formes SEP-RR en alternative aux INF et à l'acétate de glatiramère.

Le tériflunomide inhibe l'enzyme mitochondriale dihydroorotate déshydrogénase (DHO-DH), faisant partie de la chaîne respiratoire, et pourrait impliquer une réduction du nombre de lymphocytes activés qui dépendent de la synthèse de pyrimidine pour proliférer.

La posologie est de 14mg, sous la forme d'un comprimé une fois par jour (60).

Diméthyl fumarate (TECFIDERA®)

Le diméthyl fumarate est un traitement de 2e intention de la SEP-RR.

Il a une action anti-inflammatoire et neuroprotectrice par activation de la voie Nuclear factor E2-Related Factor-2 (Nrf2).

Il peut être responsable de cas de LEMP.

La posologie est de 480 mg par jour, sous la forme d'un comprimé de 240 mg 2 fois par jour, au moment des repas, ce qui permet une amélioration de la tolérance digestive et des bouffées congestives (61).

6.3. Les traitements symptomatiques

Antispastiques

Le baclofène est un myorelaxant à action centrale. Le dantrolène a quant à lui une action périphérique (62).

Toxine botulinique de type A

C'est un traitement de 2e intention dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique qui conduit à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les patients souffrants de SEP.

Elle agit par blocage de la jonction neuromusculaire par inhibition de la libération d'acétylcholine (62).

Fampridine (FAMPYRA®)

La fampridine est utilisée dans amélioration de la marche chez les patients atteints de SEP et présentant un handicap moteur. Elle agit en bloquant les canaux potassiques voltage-dépendants (62).

6.4. Le rituximab

Le rituximab (TRUXIMA® ; MABTHERA®) est utilisé en hors AMM dans les formes de SEP rémittentes et progressives.
Il est, comme l'ocrélizumab, un AC monoclonal anti CD20, à la seule différence qu'il est chimérique. Il est apparu avant l'ocrélizumab, initialement utilisé entre autres dans le traitement des lymphomes B non-Hodgkiniens, la LLC ou la polyarthrite rhumatoïde (63). Le RTX bénéficie d'une recommandation temporaire d'utilisation dans la prise en charge du purpura thrombopénique immunologique. Le RTX est également utilisé en hors AMM dans la SEP et le lupus érythémateux disséminé.

Les anti-CD20 entraînent une lyse des LB en se liant directement à l'AG CD20 de surface. Leur mécanisme d'action comprend (64) :

- La cytotoxicité cellulaire dépendante des AC : destruction des LB auxquels se sont fixés les anti-CD20 par les lymphocytes NK, macrophages et granulocytes.
- La cytotoxicité dépendante du complément : par activation de la voie classique du complément entraînant une phagocytose.
- L'apoptose : signal de mort provenant de la cellule elle-même.

B. Les lymphocytes B

1. Le rôle immunopathologique des LB dans la SEP

Il est admis sans équivoque que la SEP est une maladie complexe influencée par de multiples facteurs dont certains sont non connus à ce jour. Parmi les nombreux acteurs de la maladie, les LT ont depuis longtemps été considérés comme jouant un rôle central (1–4). Cependant, il est apparu au cours des dernières années que les LB occupaient également une place importante et ce, à plusieurs niveaux (9,10). Tout d'abord par la présence dans le LCR des patients atteints de SEP, de bandes oligoclonales (11), témoignant de la présence d'AC sécrétés par les plasmocytes, mais également de LB activés et de plasmablastes (12). D'autres études décrivent un « dépôt de complément et d'AC dans les lésions démyélinisantes » (13)(14).

Au sein du LCR, les LB, les plasmablastes et les plasmocytes sécrètent donc les immunoglobulines (Ig) et les cytokines responsables de l'inflammation (12). Tandis qu'en périphérie, les LB agissent en tant que CPA et interagissent avec les LT. On peut donc admettre, chez les patients souffrants de SEP, que les LB altèrent également le fonctionnement de cette voie (9,10).

Un autre argument n'est d'autres que l'efficacité élevée des thérapies anti-CD20 (5–8,65,66). Ces thérapies agissant par déplétion rapide et totale des LB, cela prouve en effet l'implication de ces cellules dans la maladie. L'efficacité des anti-CD20 est donc liée d'une part à la déplétion directe des LB ayant la faculté de sécréter des AC et des cytokines pro-inflammatoires, et d'autre part, à leur rôle en tant que CPA en interaction avec les LT (3,20).

2. Les biomarqueurs des LB

Les LB sont les cellules clés de la réponse immunitaire adaptative à médiation humorale et jouent un rôle dans la neutralisation et l'élimination des agents pathogènes extracellulaires (67).

La lymphopoïèse des LB débute dans la moelle osseuse (MO) par le progéniteur lymphoïde B issu d'une cellule souche hématopoïétique, et passe par différentes étapes de maturation. Tout d'abord, le stade pro B où apparaissent les premiers marqueurs CD19 et CD79 qui sont spécifiques aux LB. Puis au stade pré B, les CD20 et CD22 sont exprimés. Au stade B immature, apparait une IgM de surface alors que les LB quittent la MO pour finir leur différenciation dans la rate. Dans la rate, les LB obtiennent une IgG et deviennent matures naïfs. Ils migrent ensuite dans les organes lymphoïdes secondaires pour donner les follicules primaires (67).

A la différence des LT, les LB reconnaissent l'AG natif directement sans présentation par une cellule. À la suite d'une stimulation antigénique, les follicules primaires se transforment en follicules secondaires avec présence d'un centre germinatif composé de LB IgM+IgD+ et permettant la formation de LB mémoires (67).

Lors de la réponse primaire, les IgM+ sont sécrétés alors que durant la réponse secondaire, l'isotype produit est l'IgG issu de la commutation isotypique qui nécessite la coopération des LT et des cytokines. La majorité des réponses à un AG résulte de sa reconnaissance par les LT et LB, ce sont des AG « T dépendants ». Tandis que certains AG sont « T indépendants », c'est-à-dire qu'ils induisent une réponse par les LB sans coopération des LT (67).

La différenciation terminale des LB conduit à la formation de plasmocytes sécrétant des AC et des LB mémoires qui ont généralement un seul type d'Ig (IgA, IgG ou IgE).

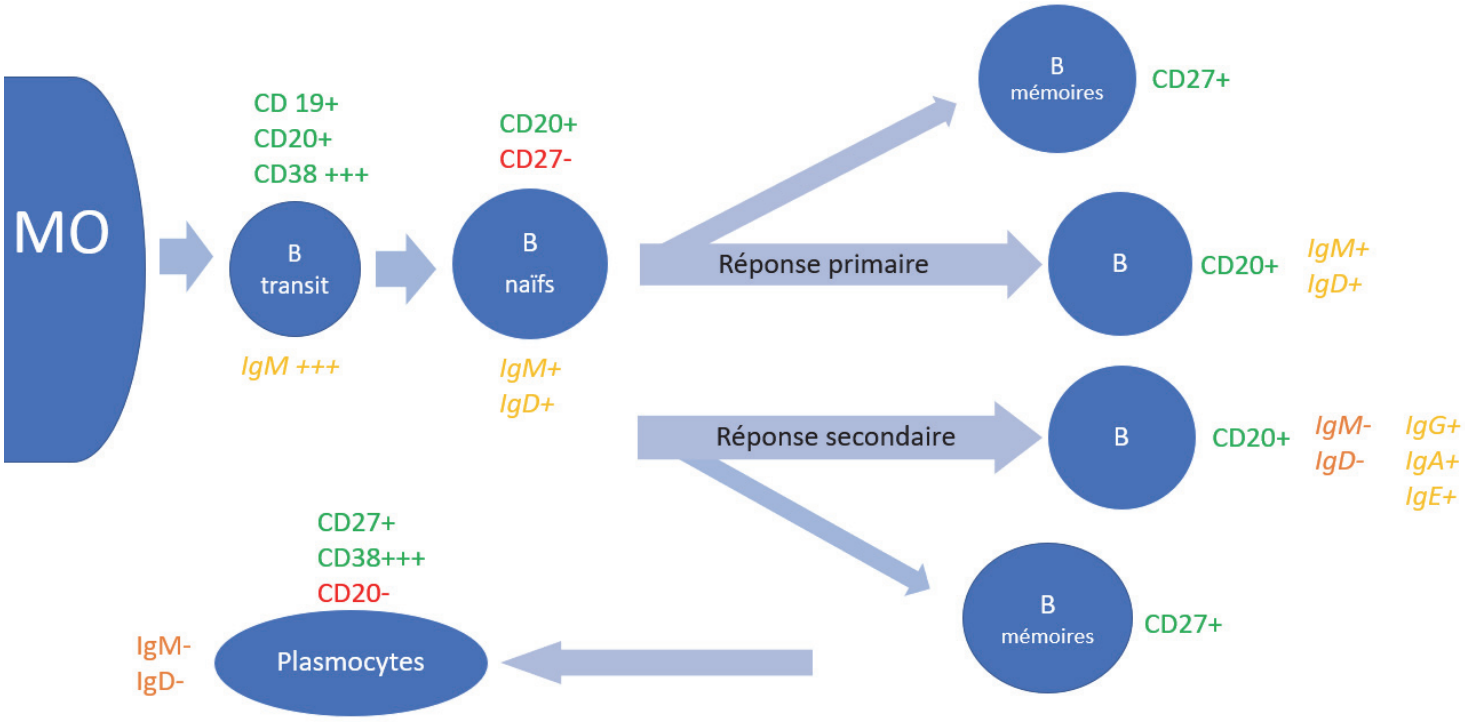


Figure 4 : Réponse immunitaire des LB

Dans le cadre de notre étude, les marqueurs des LB choisis sont présents à chaque étape de vie du LB et permettent une différenciation des sous-types :

- Le CD19+ est le marqueur spécifique et préférentiel des LB, il est utilisé pour leur identification et numération par cytométrie en flux (CMF). Il est exprimé précocement et disparait au stade de plasmocyte.

- Le CD20+ apparait très tôt à partir du stade pré-B.

- Le marqueur CD38+IgM+ est exprimé sur les LB transitionnels qui se situent entre les LB immatures présents dans la MO et les LB matures naïfs. Le nombre de LB transitionnels peut être modifié chez les personnes atteintes de SEP (68).

- Le CD27-IgD+ permet de distinguer les LB matures naïfs des LB mémoires possédant le marqueur CD27+ (69).

- Le CD27+IgM-IgD- permet l'identification des LB mémoires commutés (70).

Sous-types des LB	Marqueurs de surface					BCR (B-Cell Receptor)	
	CD19	CD20	CD21	CD27	CD38	IgM	IgD
LB transitionnels	+	+	+	-	++	++	++
LB matures naïves	+	+	+	-	+	+	++
LB mémoires non commutés	+	+	+	+	-/+	+	+
LB mémoires commutés	+	+	+	+	-/+	-	-
Plasmocytes	faible	-	faible/-	+	++	-	-

Tableau 2 : Marqueurs de surface cellulaire des différents sous-types des LB. D'après K Thorarinsdottir et al, Scandinavian journal of immunology 2015.

II. Problématiques liées à l'administration semestrielle et indéfinie des anti CD20, conformément aux RCP dans le traitement de la SEP

A. Efficacité et sécurité du RTX

L'efficacité des anti-CD20 n'est plus à prouver, comme en témoignent de nombreuses études récentes (5,17,71–80). Tout d'abord le RTX a montré une grande efficacité dans le traitement de la SEP-RR en hors AMM, et chez les patients atteins de SEP active ne répondant pas aux traitements de 1ère intention (74,75,77). De plus, c'est la première molécule à avoir montré des résultats également dans les formes progressives (71,74,78,81). Ajoutées à cela, deux études ont décrit une meilleure efficacité du RTX face aux autres traitements de la SEP tels que le fingolimod (79), l'interféron bêta et l'acétate de glatiramère (72). Cependant, malgré une étude de phase 2 en double aveugle réalisée en 2008 (5), l'absence d'essais de phase 3 ne permet pas son autorisation par l'ANSM. Deux autres anti-CD20 ont obtenu l'AMM pour leur utilisation dans la SEP, l'ocrelizumab (Ocrevus®) en 2018 et l'ofatumumab (Kesimpta®) en 2021. De ce fait, trois études de non-infériorités visant à comparer le RTX à l'ocrelizumab sont en cours (82,83). Si elles sont positives, ces études pourraient permettre au RTX d'obtenir l'AMM dans la maladie.

Les recommandations actuelles établies par le résumé des caractéristiques du produit (RCP) concernant la posologie des anti-CD20 dans le traitement de la SEP, suggèrent un espacement fixe de 6 mois entre chaque perfusion (84). Ceci est basé sur le taux de repeuplement des LB CD19 et CD20 (85–87). De plus, la demi-vie d'élimination du RTX est d'environ 21 jours pour le 1er cycle de 1000mg ce qui implique que le RTX resterait décelable pendant 3 à 6 mois (88). Ce consensus actuel est remis en cause par de nombreux comités scientifiques qui tendent à vouloir espacer le délai de perfusion pour des raisons de sécurité et de confort vis-à-vis des patients. En effet, cela permettrait de réduire le risque infectieux sans pour autant diminuer l'efficacité du traitement (16).

La problématique est donc la suivante :

- Existe-t-il une diminution de l'efficacité du traitement du fait de l'augmentation de l'intervalle entre deux cures ?
- Concernant la sûreté du traitement, la sécurité est-elle améliorée si l'on augmente le délai entre chaque perfusion ?

En 2008, *Bar-or et al* ont mis en place un essai de phase 1 de 18 mois chez 26 patients atteints de la SEP-RR et recevant 2 cycles de RTX à 6 mois d'écart, qui ont ensuite été suivis pendant un total de 18 mois. Une diminution de nouvelles lésions actives a été observée à l'IRM ainsi qu'une réduction des poussées cliniques par rapport à l'année précédant le traitement, effet s'installant principalement dans le premier trimestre après introduction du traitement (figure 5). Les évènements indésirables étaient légers à modérés, et liés à la perfusion. Ils avaient tendance à être plus importants lors de la première perfusion (17). Ce qui est notable dans cette première étude évaluant le RTX dans la SEP, c'est qu'après 2 perfusions à 6 mois d'écart, les patients ont été suivis pendant un an sans nouvelle perfusion. Et durant cette année, l'effet anti-inflammatoire du traitement s'est complètement maintenu chez l'intégralité des patients.

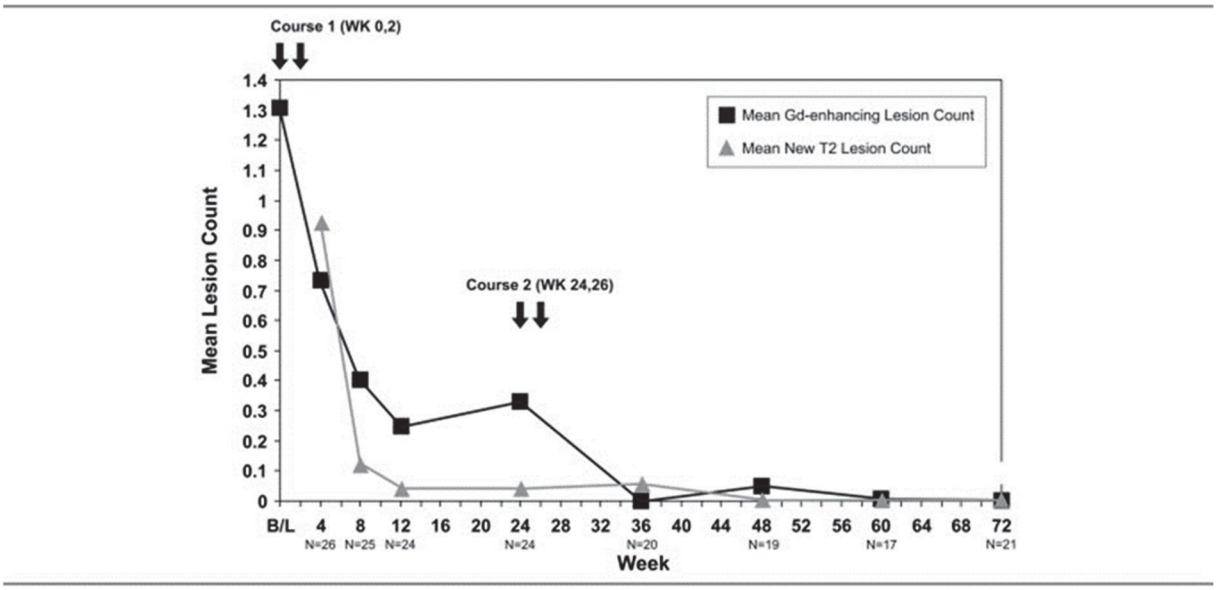


Figure 5 : Nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium (Gd) (carrés noirs) et nombre moyen de nouvelles lésions sur les séquences IRM pondérées en T2 (triangles gris) jusqu'à la 72e semaine d'étude. Les doubles flèches correspondent à l'administration du RTX, à l'inclusion et à 6 mois. D'après Bar-Or et al, Ann Neurol, 2008.

Une étude observationnelle rétrospective parue en 2020, a été conduite sur 92 patients atteints de SEP-RR et ayant arrêté le traitement au moins un an depuis la dernière perfusion de RTX en raison d'une grossesse, d'événements indésirables, d'une maladie stable, d'un manque d'effet ou pour d'autres raisons. Il a été noté un maintien de l'effet à longue durée d'action du RTX durant tout le suivi (14 mois), ainsi que l'absence de phénomènes de rebond de la maladie liés à l'arrêt du traitement (18). Le phénomène de rebond est défini par la survenue d'une activité inflammatoire rapide et intense survenue après la clairance d'un traitement de fond, lié à sa levée d'inhibition. Ce phénomène a surtout été décrit avec le fingolimod (89), et dans une moindre mesure avec le natalizumab (90). Redoutable après l'arrêt d'un traitement, il est souvent responsable de séquelles chez les patients.

La même année, ces résultats étaient confortés par une seconde étude ayant mise en évidence chez des patients atteints de SEP stable, que l'effet du RTX était maintenu même si l'intervalle thérapeutique était prolongé et ce jusqu'à 3 ans (20).

Une étude de 2021 montre également les effets à long terme du RTX sur l'activité de la maladie. Dans cette analyse observationnelle rétrospective, des patients atteints de SEP-RR et de syndrome cliniquement isolé (SCI, c.à.d. des patients n'ayant présenté qu'une seule poussée clinique de la maladie) ont été traités par différentes doses de RTX pendant une moyenne de 6,5 ans. Certains d'entre eux avaient interrompu le traitement pour diverses raisons. Il n'y avait aucune différence concernant les taux de rechute entre les patients ayant reçu une dose complète, ceux ayant reçu une dose réduite ou même chez ceux ayant arrêté le traitement. Cette étude suggère donc qu'un traitement par RTX à faible dose est suffisant pour maintenir la suppression de l'activité de la maladie chez les patients stables (73).

Concernant la sécurité, il est essentiel de mentionner que dans le cadre d'une administration continue d'un anti-CD20, le risque d'induire une immunosuppression profonde et très prolongée est important. La survenue d'hypogammaglobulinémies (parfois irréversibles des années après l'arrêt du traitement), de lymphopénie B et de neutropénie, pouvant survenir jusqu'à deux ans après l'arrêt du traitement, ont été observées dans la littérature (15,71,91–95). Ils s'associent à une forte probabilité d'infections graves et illustrent l'importance d'une utilisation raisonnée, optimale et sûre du RTX et par extension des autres anti-CD20 car ces effets secondaires sont dépendants de la classe et non de la molécule.

Cependant, il est à noter que lors de l'espacement entre deux doses, les perfusions semblent moins bien tolérées. Cet élément est donc à prendre en compte pour contrebalancer les bénéfices liés à l'espacement (6). Ces phénomènes s'expliquent par le fait que les réactions à la perfusion sont liées à la cytolyse des cellules exprimant le CD20. Ainsi un allongement du délai intercure induit inexorablement une quantité plus importante de cellules lysées à chaque perfusion. Cette problématique reste néanmoins mineure dans la mesure où les réactions à la perfusion seront au maximum celles présentées à la première perfusion et sont contrôlées par l'administration adjuvante de corticoïdes et d'antihistaminiques, ainsi que par le contrôle de la vitesse de perfusion. L'administration d'anti-CD20 doit dans tous les cas être réalisée par une équipe médicale rompue à l'exercice.

B. Intérêt d'une médecine personnalisée

Une étude récente de 2021, a déterminé la fréquence du taux de repeuplement des LB chez des personnes atteintes de SEP pendant et après traitement par ocrélizumab. 6 mois après la 3e ou 4e perfusion d'ocrélizumab, 95 à 97% des patients présentaient un taux de LB inférieur à 1%, contre 45 à 50% à 9 mois et 10 à 15% à 12 mois (96). Cette étude montre que la décision de fixer un délai inter cure de 6 mois, conformément aux recommandations, n'a pas de support biologique comme initialement supposé. Cette étude met également en avant la présence d'une forte variabilité interindividuelle quant à la repopulation lymphocytaire B à la suite d'un traitement par anti-CD20.

Bien qu'il soit avéré que les anti-CD20 soient des molécules efficaces dans le traitement de la SEP et bien que l'on sache que leur action soit maintenue au-delà des 6 mois préconisés, on ne connaît pas encore le schéma d'administration idéal, ni comment suivre cette efficacité. Quelques études ont tenté d'identifier un biomarqueur susceptible de prédire le moment de renouveler la perfusion. Un candidat biomarqueur légitime serait le LB lui-même.

Cette stratégie d'espacement thérapeutique et de suivi du taux de LB a été appliquée avec succès au traitement par RTX sur une autre maladie démyélinisante, la neuromyélite optique (NMO) et ce en suivant les marqueurs CD19, CD19/CD27 (97) ainsi que le taux de LB mémoires CD27+ (98).

Ainsi, fort de cette expérience acquise sur une maladie inflammatoire « cousine » du système nerveux central, une étude a été réalisée en 2018 chez des patients atteints de SEP et traités par RTX. Son but était d'évaluer le marqueur CD19 en tant que biomarqueur utilisable en clinique. La dose administrée influençait la repopulation des LB CD19+ et donc le délai entre chaque perfusion, qui a été ensuite adaptée à chaque patient. De plus, un faible taux de LB CD19+ était associé à une faible activité clinique et une faible activité à l'imagerie de la maladie. Cependant, cette étude ne dispose pas d'un recul assez important quant à la modélisation du repeuplement des LB, puisque les patients ont été perfusés de nouveau entre 6 et 12 mois (21).

En 2016, une étude observationnelle rétrospective monocentrique de patients atteints de SEP et traités par RTX a montré une reconstitution du taux de LB CD19+ et CD20+ chez environ 20% des patients à 6 mois. Malgré des taux de LB CD19+ et CD20+ à 0%, des rechutes cliniques ou une activité à l'IRM ont été observées chez 3 patients (76). On peut supposer qu'il serait préférable de réaliser un IP des sous types de LB, afin d'identifier un potentiel biomarqueur. On peut également admettre que certains patients, très peu, échappent au traitement. De plus, les résultats sont très hétérogènes, car très récemment, il a été décrit que le taux de LB CD19+ revenait à la normale 6 mois après traitement par anti CD20 (85).

Il existe cependant plusieurs sous-types de LB et la repopulation précoce observée correspondrait aux LB immatures, puis aux LB matures, avec une déplétion des LB mémoires maintenue après 12 mois (10,99,100). En 2014, une étude basée sur un screening de plusieurs sous types de LB à l'aide de la CMF a été réalisée. Il est apparu qu'au-delà de 4 mois après administration du RTX, la repopulation des LB CD19+, des LB naïfs, des LB transitionnels, ainsi que des plasmocytes était très hétérogène jusqu'à 13 mois, sauf concernant les LB mémoires CD27+ qui restaient très inférieurs à la normale, même à 12 mois (87). Un traitement personnalisé adapté au taux des LB mémoires circulants plutôt que des LB CD19+ pourrait permettre un meilleur suivi du risque de rechute (10).

Une étude de 2018 a montré que le repeuplement des LB après un traitement par RTX ou ocrélizumab chez des patients atteints de NMO ou de SEP présente une forte variance inter et intra-individuelle. De plus, les patients avec une surface corporelle (SC) plus importante, avaient tendance à atteindre plus rapidement 1% de LB CD19+ que ceux ayant une SC plus petite, bien que ces patients aient reçu des doses adaptées à leur SC (22).

Le schéma d'administration des anti-CD20 devrait s'intégrer dans une démarche de médecine personnalisée et non d'un traitement standardisé. En effet, il faut tenir compte du risque à perfuser tous les 6 mois, du confort pour le patient et surtout des preuves scientifiques montrant une repopulation très lente et aussi très hétérogène des LB ainsi que du lien non établi entre la repopulation lymphocytaire et le maintien de l'efficacité du traitement.

III. Allongement de l'intercure d'un traitement par RTX dans la SEP : suivi de la repopulation des sous types de LB

A. Les objectifs de l'étude

Actuellement, les recommandations concernant le suivi biologique d'une thérapie par anti-CD20 préconisent la réalisation d'une numération de la formule sanguine (NFS) tous les 3 mois, et l'analyse quantitative des sous-types de LT CD4+, de LB et des Ig périphériques (101). En se basant sur cette fréquence, depuis le mois de juin 2020, dans le service de neurologie de l'hôpital de la Timone, le screening a été effectué à partir des marqueurs des LB suivants : CD20+/CD19+ ; CD38+IgM+ ; CD27-IgD+ ; CD27+ ; CD27+ IgM-IgD-.

Le premier objectif de cette étude est de réaliser un suivi de la cinétique et de la variabilité du repeuplement des différents sous types de LB. Au total, 236 patients souffrants de la SEP et traités par RTX ont pu bénéficier cet IP. Le but étant l'analyse de la repopulation des sous types lymphocytaires B. Cette analyse pourrait permettre la mise en évidence d'un biomarqueur d'intérêt en lien avec l'efficacité maintenue du traitement à moyen/long terme (mesurée par la présence de nouvelles poussées cliniques et/ou de nouvelles lésions à l'IRM).

Le deuxième objectif de l'étude est d'analyser les facteurs individuels influençant cette repopulation. Ainsi, des données démographiques et d'histoire de la maladie ont été récoltées en vue d'analyser l'influence probable de certains facteurs sur la repopulation. Parmi ces facteurs, on trouve : l'âge, le poids, la taille, la dose de RTX, les éventuels traitements antérieurs, le nombre de cures, leurs fréquences, et la durée depuis la dernière cure.

Cette étude pourrait permettre d'optimiser le schéma d'administration actuel, d'autant plus qu'une utilisation à long terme des anti-CD20 au sein d'une population vieillissante pourrait poser un problème compte tenu du risque de développement d'infections et potentiellement de tumeurs malignes.

B. Etude

1. Matériels et Méthodes

Population étudiée

La population fait partie d'une étude de cohorte interventionnelle non randomisée. Tous les patients ont été inclus de manière prospective dans une étude observationnelle.

Depuis 2015, le centre de SEP de Marseille utilise le RTX en hors AMM chez ses patients. Le traitement d'induction consistait en 1000 mg perfusés deux fois à deux semaines d'intervalle. Le schéma d'entretien consistait en une seule perfusion de 1000 mg administrée tous les 6 mois.

Depuis 2019, le service a initié un changement de pratique clinique concernant l'intervalle entre deux cures de RTX dans le traitement en hors AMM de la SEP. Tous les neurologues se sont accordés à allonger l'intervalle entre deux perfusions à 24 mois, et ce en maintenant les consultations tous les 6 mois et une surveillance annuelle de l'IRM au minimum. L'extension entre deux perfusions a été utilisée uniquement pour les patients ne présentant aucune activité de la maladie depuis la dernière perfusion de RTX 6 mois auparavant. Cette décision était basée sur l'absence de schéma d'administration standardisé du RTX dans la SEP-RR, comme en témoigne l'hétérogénéité des intervalles de dosages rapportés dans la littérature (5,17–19) sur notre expérience avec des patients arrêtant le RTX pour diverses raisons (grossesse, événements indésirables, maladie stable, manque d'effet ou autre), et sur une volonté de limiter le potentiel infectieux (effets secondaires liés à l'hypogammaglobulinémie (102)). L'intervalle de 24 mois a été choisi selon une étude récente constatant une légère diminution potentielle de l'effet du RTX à 24 mois après la dernière perfusion (19). Nous rapportons ici les données de tous les patients atteints de la SEP avec un suivi supérieur à 8 mois depuis la dernière perfusion. Seules les données acquises avant juillet 2021 ont été rapportées ici.

De juin 2020 à février 2021, dans le service de neurologie de l'hôpital de la Timone, les patients reçus en consultation atteints de la SEP et traités par RTX ont eu un IP concernant les sous types de LB. Au total, 236 patients sélectionnés ont eu au moins un IP. Si plusieurs IP avaient été réalisés pour un même patient, ces IP ont été inclus individuellement comme donnée supplémentaire à l'analyse.

Consultations médicales

Les patients se rendaient au centre pour chaque perfusion de RTX, en cas de rechute ou d'événements indésirables, et au moins tous les 6 mois. Tous les examens ont été réalisés par les mêmes neurologues expérimentés. Les scores EDSS (Expanded Disability Status Scale) ont été collectés à chaque visite. Le numéro de téléphone de l'unité neuro-inflammatoire ouverte 24h/24h et 7j/7j a été transmis à tous les patients qui étaient informés de la nécessité de contacter le centre en cas de nouveaux signes neurologiques. Était considérée comme poussée la survenue de signes neurologiques persistants de plus 24h, ce en l'absence de fièvre, et d'infections ou d'autres phénomènes intercurrents. En cas de poussée, le patient était hospitalisé et des corticostéroïdes étaient administrés si nécessaire.

Immunophénotypage

L'IP par CMF permet d'étudier par immunofluorescence toute préparation cellulaire en suspension. L'échantillon sanguin est mis en contact avec un panel d'AC choisis, marqués par des fluorochromes.

Le cytomètre permet l'alignement des cellules et leur passage une par une devant des lasers et des détecteurs, entraînant l'obtention de données de fluorescence, auxquelles s'ajoutent la taille et la structure (103).

Dans le cadre de l'étude, l'IP a été réalisé par le service d'immunologie à l'hôpital de la Timone à Marseille. Il a été inclus dans le suivi de routine à partir du mois de juin 2020.

Les numérations des lymphocytes totaux, des LB, des LT et des lymphocytes NK sur sang périphérique ont été effectuées par CMF à l'aide du test BD Multitest™ 6-Color TBNK (Becton Dickinson® (BD®)) et de tubes Trucount™. Une coloration spécifique à l'aide d'AC anti-CD45-V500, anti-CD20-APC-H7 et anti-CD27-PE est utilisée pour quantifier les LB mémoire CD20+CD27+. Ces sous-populations sont rendues en pourcentage par rapport aux LB totaux. Les données sont acquises et analysées à l'aide du cytomètre de flux Canto-2 de BD® et du logiciel Diva®.

Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées par JMP 14.1.0 (SAS Institute Inc.). Les comparaisons des taux annualisés de poussées (TAP) et EDSS avant et après RTX ont été effectuées à l'aide d'un test de Student appariés. Des modèles de régression logistique multiples ont été utilisés pour évaluer les facteurs prédictifs possibles du repeuplement des LB, en estimant les odds ratio (OR) et les intervalles de confiance (IC) à 95 %. Nous avons inclus dans le modèle tous les facteurs prédictifs que nous considérions comme pouvant affecter le repeuplement des LB, à savoir l'âge, le sexe, la SC, le nombre de cycles précédents de RTX et les traitements antérieurs par IS.

Consentement

Les patients inscrits au sein du centre OFSEP (Observatoire Français de la Sclérose en Plaques), ont fourni un consentement écrit pour leur participation. L'OFSEP a reçu l'approbation du CCTIRS (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé) et de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) concernant le recueil des données cliniques, biologiques et d'imagerie à des fins de recherche. Étant une étude non interventionnelle dans le cadre des soins courants, un accord a été obtenu par la DRS (Direction de la Recherche Santé) de l'APHM (Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille), et n'a nécessité aucune procédure supplémentaire. Nous avons obtenu l'approbation éthique du comité d'examen institutionnel du CHU de Marseille, France (n° d'approbation : PADS-21-60) pour mener la présente étude.

Disponibilité des données

Toutes les données analysées au cours de cette étude seront partagées de manière anonyme sur demande raisonnable d'un enquêteur qualifié à l'auteur correspondant.

Ont été récoltées pour cette étude les données cliniques suivantes : l'âge ; le sexe ; le poids ; la taille ; le type de SEP ; la date du début de la maladie ; les traitements antérieurs ; la date d'induction du RTX ; la posologie ; le nombre de cures ; la date de la dernière perfusion permettant de calculer le nombre de mois entre la dernière cure et l'IP ; la présence ou non de nouvelles lésions à l'IRM ; la présence ou non d'une nouvelle poussée.

2. Résultats

2.1. Population étudiée

Au total, 236 patients sélectionnés ont reçu du RTX et ont été suivis dans le service de neurologie de l'hôpital de la Timone ; 191 (81 %) avaient une SEP-RR, 29 (12 %) une SEP-SP et 16 (7 %) une SEP-PP.

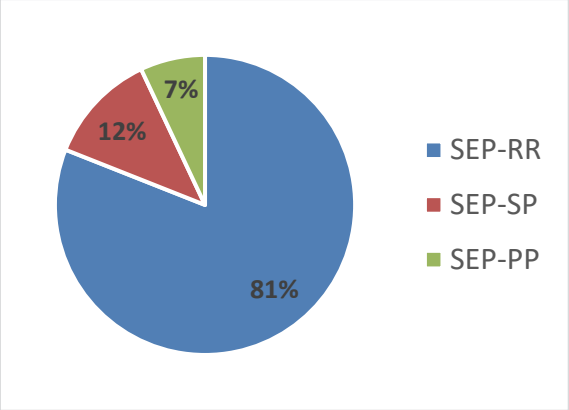


Figure 6 : Répartition en pourcentage du type de SEP de la population étudiée

Le RTX a été utilisé comme traitement de 1ère intention chez 26 patients (dans le cas de SEP très active). Des détails sur les différents traitements utilisés avant le RTX ont été présentés dans le tableau 3.

Traitements antérieurs	Nombre de patients
Aucuns	26
Fingolimod	111
Mitoxantrone ou cyclophosphamide	39
Natalizumab	99
Teriflunomide, diméthyl fumarate, mycophénolate mofétil, azathioprine	41
IFN ou acétate de glatiramère	119

Tableau 3 : Détail des traitements antérieurs de la population étudiée

L'âge moyen des patients était de 47 ans [SD = 12] (SD : Standard Deviation (écart-type)), le sex-ratio F/H de 1,9, la durée médiane de la maladie de 11 ans [0,2-42] et le score EDSS médian de 4 [0-8].

Au moment de l'analyse, le suivi médian après la première perfusion de RTX était de 40 mois [8-93] et de 17 mois [8-39] depuis la dernière perfusion de RTX. Le nombre médian de perfusions RTX est de 4 [1-13] et 22 des 236 patients n'ont reçu qu'un seul cycle de RTX.

Le taux moyen de rechute au cours de l'année précédant le début du RTX était de 0,6 [SD = 0.5]. Au cours des 6 mois précédant le début du RTX, une activité à l'IRM caractérisée par au moins une nouvelle lésion en T2 ou une lésion de contraste a été mise en évidence chez 98 des 236 patients (41,5 %).

Les caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 4.

	Population (n=236)
Âge moyen des patients (Moyenne, SD)	47 ans (12)
Sex-ratio (F/H)	1.9
Durée de la maladie (Médiane, intervalle)	11 ans (0.2 – 42)
EDSS à l'induction du RTX (Médiane, intervalle)	4 (0 – 8)
EDSS après extension du RTX (Médiane, intervalle)	4.5 (0 – 8.5)
EDSS au dernier suivi (Médiane, intervalle)	4 (0 – 8.5)
Type de SEP (Nombre de patient, % de la population) - SEP-RR - SEP-SP - SEP-PP	 191 (81%) 29 (12%) 16 (7%)
Suivi depuis l'induction du RTX (Médiane, intervalle)	40 mois (8 - 93)
Suivi depuis la dernière perfusion de RTX (Médiane, intervalle)	17 mois (8 – 39)
Nombre de perfusions de RTX avant extension (Médiane, intervalle)	4 (1 – 13)

Tableau 4 : Résumé des caractéristiques de la population

2.2. Activité de la maladie durant l'espacement thérapeutique

Le TAP après le début du RTX diminue significativement par rapport au TAP au cours de l'année précédant le RTX avec respectivement 0,06 [SD = 0,15] et 0,6 [SD = 0,5] ($p<0,001$). Après le début du RTX, les TAP étaient légèrement plus élevés avant l'espacement en comparaison avec l'après avec respectivement 0,08 [SD = 0,26] et 0,04 [SD = 0,15] rechute par an, sans atteindre la significativité ($p=0,06$). Néanmoins, afin de limiter les erreurs d'interprétations liées au temps nécessaire au traitement pour être efficace après sa mise en place, les TAP avant et après espacement ont été recalculés en excluant les 6 premiers mois après le début du RTX. Dans ce cas les TAP restent identiques entre les périodes avant (avec la censure de 6 mois) et après avec respectivement 0,03 [SD = 0,5] et 0,04 [SD = 0,15] ($p=0,51$) (Tableau 5).

Avant espacement, 31 rechutes sont survenues chez 27 patients. Après espacement il y a eu 15 rechutes chez 15 patients. L'IRM a confirmé l'activité de la maladie dans respectivement 10 et 5 poussées survenant avant et après espacement.

Au cours de la période précédant l'espacement, 19 des 236 patients ont présenté au moins une nouvelle lésion en T2 ou une lésion de contraste à l'IRM du cerveau ou de la moelle épinière. Avant l'espacement et après les 6 premiers mois après le début du RTX, 5 des 236 patients ont présenté au moins une nouvelle lésion en T2 ou une lésion de contraste sur l'IRM du cerveau ou de la moelle épinière. Après espacement, 8 patients sur 236 ont révélé au moins une nouvelle lésion en T2 ou une lésion de contraste à l'IRM du cerveau ou de la moelle épinière. Parmi ces 8 patients, 5 avaient présenté des signes cliniques associés.

Pour résumer, après espacement, 5 patients ont montré une activité clinique de la maladie confirmée à l'IRM. Aucun changement de l'EDSS médian n'a été mis en évidence entre le début du RTX et la fin du suivi ($p=0,9$).

	Avant traitement par RTX	Après traitement par RTX		
		Avant espacement des cures		Après espacement des cures
		6 mois après instauration du RTX	*Après les 6 mois d'instauration du RTX*	
Taux annualisé de poussées (Moyenne, SD)	0,6 (0,5) (l'année précédant le traitement)	0,08 (0,26)	0,03 (0,5)	0,04 (0,15)
Nombre de poussées	142	31 (chez 27 patients dont 10 confirmées à l'IRM)		15 (chez 15 patients dont 5 confirmées à l'IRM)
Activité à l'IRM (Nombre de patient, % de la population)	98 (41,5%) (6 mois avant instauration du RTX)	19		8 (dont 5 présentant des signes cliniques)
		5	14	

Tableau 5 : Activité de la maladie durant l'espacement thérapeutique du RTX

2.3. Le repeuplement des LB

Il est apparu que la repopulation des LB était très hétérogène et la mise en évidence d'un biomarqueur d'intérêt complexe. Deux biomarqueurs ont été sélectionnés et ont permis d'obtenir une modélisation de cette repopulation : les LB CD19 et les LB mémoires CD27 (Figure 7 et 8). Le CD19 est le marqueur de prédilection du LB, tandis que le marqueur CD27 est présent sur les LB mémoires.

En effet le LB mémoire pourrait permettre un bon suivi de la maladie du fait qu'il est le principal site de latence de l'EBV (6). Or, une étude récente suggère que l'EBV serait la principale cause de SEP (33).

Les autres biomarqueurs n'ont pas été retenus dans l'étude car trop contraignants à intégrer en routine.

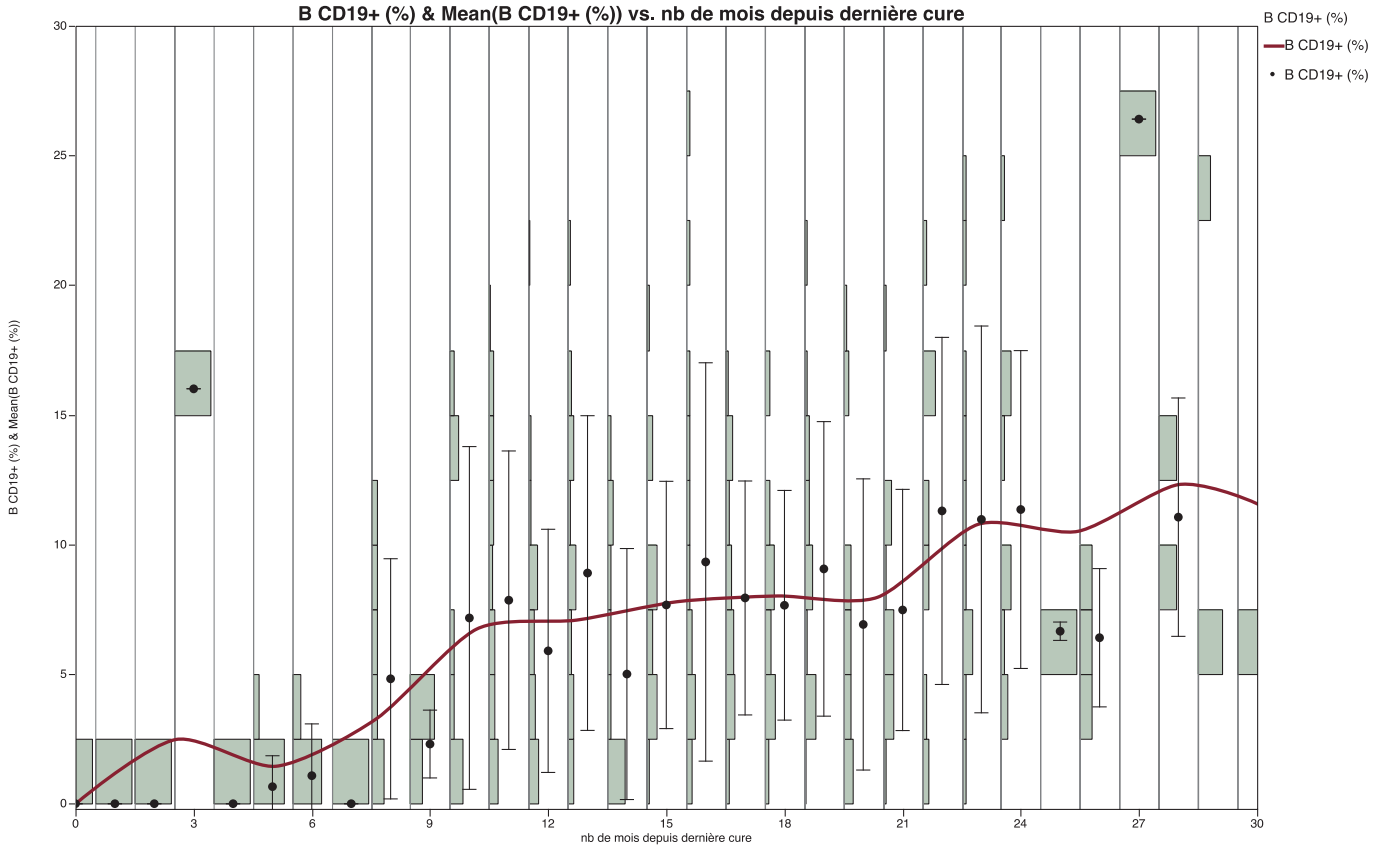


Figure 7 : Modélisation de la repopulation des LB CD19

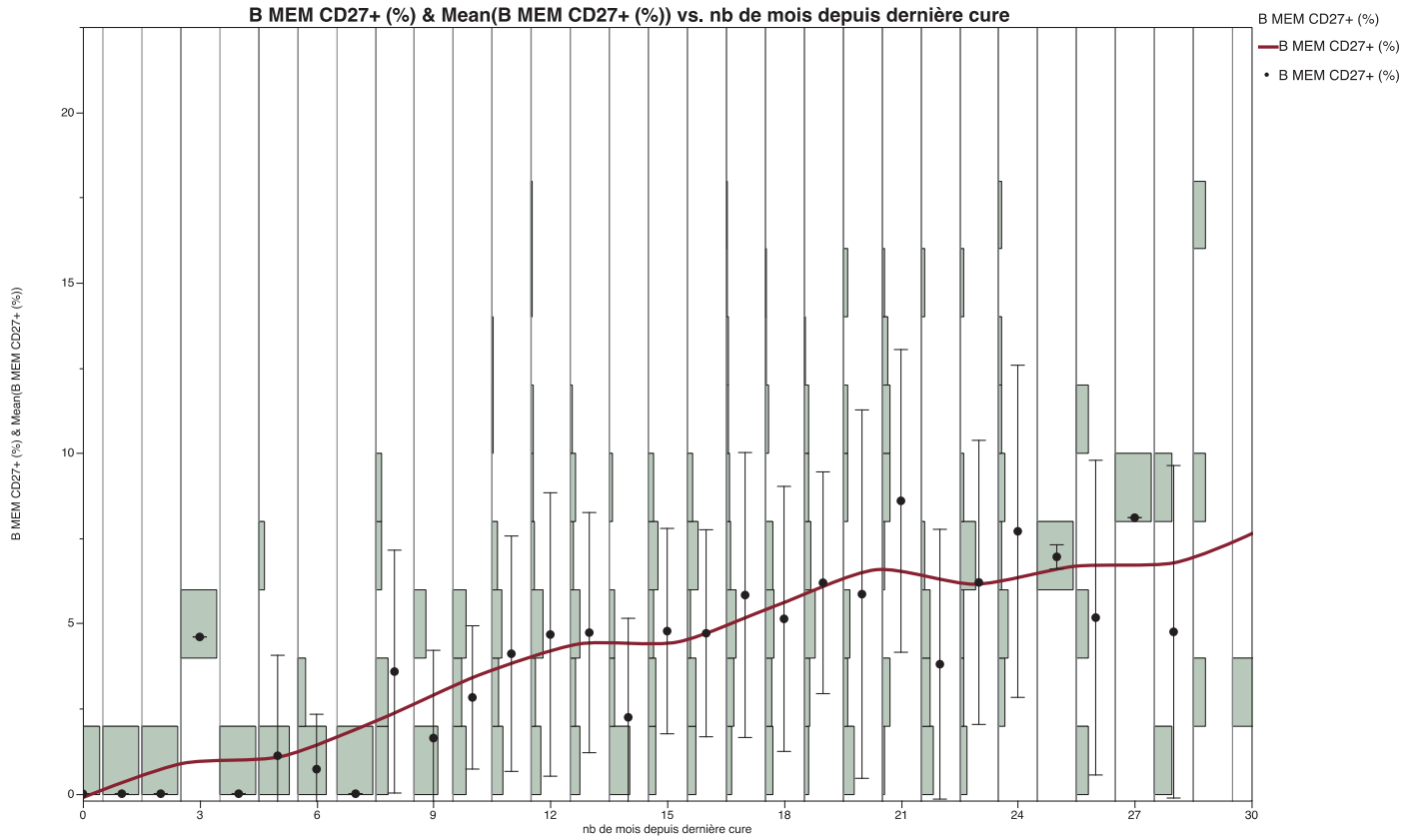


Figure 8 : Modélisation de la repopulation des LB mémoires CD27

Depuis la dernière perfusion de RTX (médiane : 17 mois [8-39]), la proportion médiane de LB CD19 était de 7 % [0-25] du total des lymphocytes soit 123 éléments par mm^3 [0-792] et la proportion médiane de LB mémoires était de 4 % du total des LB [0-16] soit 5 éléments par mm^3 [0 – 50].

Au cours de l'espacement des cures, 5 des 236 patients ont présenté une rechute confirmée par IRM. Au moment de ces rechutes, la proportion médiane de LB était de 8 % des lymphocytes totaux [6-12] soit 196 éléments par mm^3 [151 - 296] et la proportion médiane de LB mémoires était de 5 % des LB totaux [5-9] soit 10 éléments par mm^3 [6 – 24].

En considérant qu'aucun patient n'a donc présenté de rechute en dessous de ce double seuil, nous avons déterminé la proportion de patients ayant atteint ce double seuil pour chaque mois entre 8 et 23 mois d'espacement (Figure 9) afin de déterminer le nombre de patients qui ne nécessitent pas de nouvelle perfusion (car en dessous du seuil de rechute). Nous avons mis en évidence que 16 (10%) de tous les patients qui ont entre 12 et 18 mois d'espacement (n=158) ont atteint ce seuil, que 37 (31%) de tous les patients qui ont entre 18 et 23 mois d'espacement (n=121) ont atteint ce seuil, et que 72 (88%) de tous les patients qui ont au moins 23 mois d'espacement (n=82) ont atteint ce seuil.

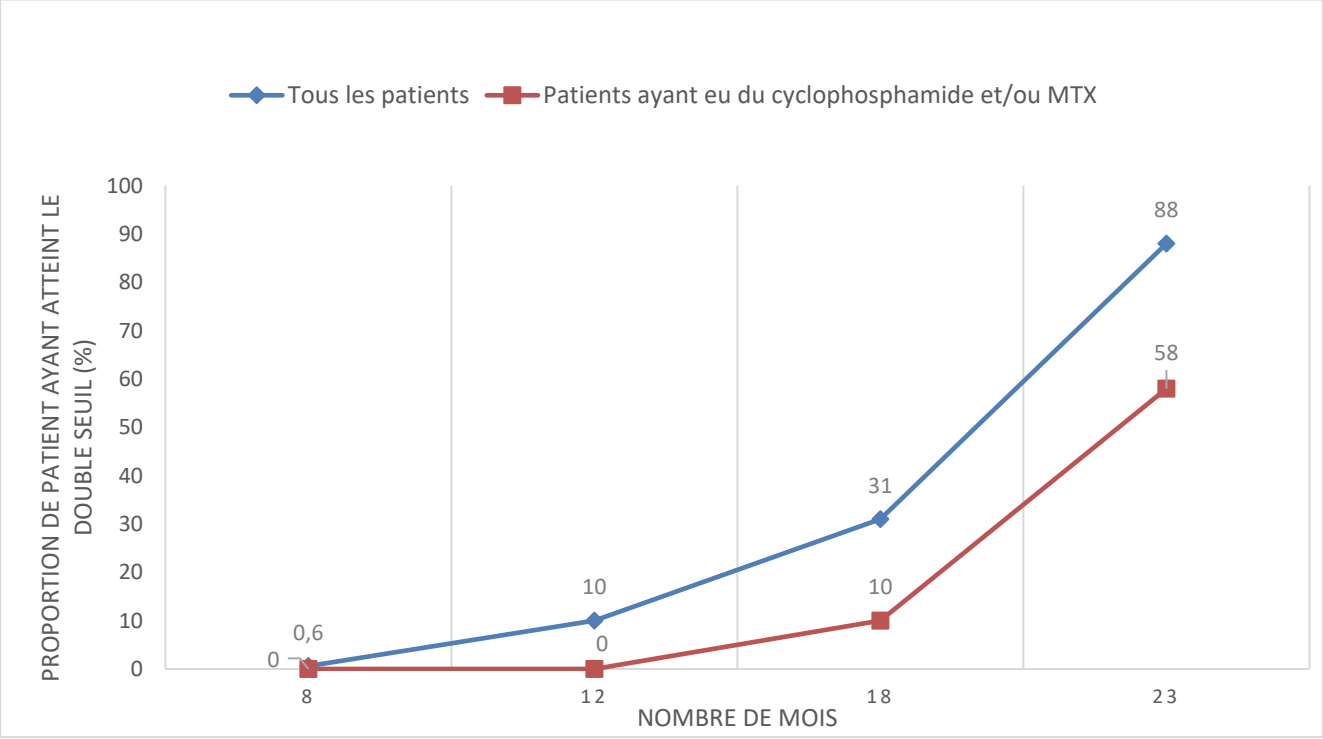


Figure 9 : Proportion (%) de patients ayant atteint le double seuil à 8, 12, 18 et 23 mois

2.5. Facteurs prédictifs du repeuplement des LB

Nous avons inclus dans l'analyse : l'âge, le nombre de cycles de RTX avant espacement, un traitement antérieur par cyclophosphamide et/ou mitoxantrone, un traitement antérieur par IS et le rapport entre la dernière dose de RTX et la SC. Nous avons mis en évidence qu'un traitement par cyclophosphamide et/ou mitoxantrone avant RTX avait un impact sur le délai d'atteinte du double seuil (Figure 9).

Concernant les patients ayant reçu du cyclophosphamide et/ou mitoxantrone (n=39), nous avons mis en évidence qu'aucun patient avec au moins 12 mois d'espacement (n=27) n'a atteint ce seuil, que 2 (10%) de tous les patients qui ont au moins 18 mois d'espacement (n=21) ont atteint ce seuil, et que 7 (58%) de tous les patients qui ont au moins 23 mois d'espacement (n=12) ont atteint ce seuil.

2.6. Les effets indésirables graves survenus durant l'espacement thérapeutique

Une étude menée en parallèle au CHU de Marseille portant sur l' « Efficacité et tolérance des anti-CD20 dans la sclérose en plaques » (104), a étudié les effets indésirables d'une sous-population de l'étude présentée dans cette thèse. En effet elle portait sur 188 patients traités par RTX et atteints de SEP au CHU de Marseille, entre 2015 et 2020. Il a été rapporté que (104):

- 76% des patients avaient déjà présenté une infection
- 8% des patients avaient déjà présenté une infection sévère

Cependant cette analyse a porté sur la totalité de la période sous traitement et ne permet pas de conclure sur l'intérêt de l'espacement. Néanmoins dans cette précédente étude, le taux d'infections était associé à la baisse des Ig G sériques, phénomène significativement rencontré au-delà de 5 cycles de rituximab. Une étude ultérieure sera réalisée comparant le taux d'infection de cette population « historique » et d'une population espacée dès l'introduction du traitement afin de répondre à cette question cruciale.

3. Discussion

Cette étude observationnelle décrit l'évolution de tous les patients atteints de SEP et traités par RTX dans le centre de la SEP à Marseille durant deux périodes distinctes : lorsque l'intervalle posologique était de 6 mois, et après la décision collégiale d'allonger systématiquement l'intervalle entre deux perfusions afin de limiter les effets indésirables de type infectieux. Il est cependant important de maintenir l'efficacité du traitement malgré l'espacement entre deux cures, c'est donc ce qui a été vérifié au cours de cette étude.

La population étudiée était principalement atteinte d'une forme récurrente de SEP (81 %) et 41% des patients présentaient une activité de la maladie à l'IRM dans les 6 mois précédant l'instauration du RTX.

Au cours du suivi, nous montrons que l'activité de la maladie reste extrêmement faible après une période d'espacement moyenne de 17 mois et ne diffère pas par rapport à la période où le RTX était perfusé tous les 6 mois. L'efficacité du traitement est donc maintenue si l'on tolère les 5 patients ayant fait une poussée durant l'espacement thérapeutique. En effet, cela représente 98% d'efficacité, ce que l'on considère comme très acceptable par rapport aux autres traitements disponibles dans l'arsenal thérapeutique. On pourrait alors se baser sur le double seuil de repeuplement et repousser la perfusion tant que ceux-ci ne sont pas atteints car aucun patient n'a présenté de poussée en dessous de ces seuils.

En déterminant la proportion de patients n'ayant pas atteint le double seuil, nous avons mis en évidence que respectivement 90% et 69% des patients à 12 mois et 18 mois d'espacement seraient reperfusés à tort, si le schéma thérapeutique classique était maintenu. Des administrations trop rapprochées pourraient causer une hypogammaglobulinémie profonde et ainsi un risque plus élevé d'infections.

Aussi, on peut estimer que le seuil minimum d'espacement garantissant l'efficacité pourrait être basé sur les taux de LB et de LB mémoires les plus bas des 5 patients ayant eu une poussée au cours de l'espacement des cures.

Nous pouvons cependant noter le manque de précision à vouloir établir un seuil basé sur 5 patients uniquement. De plus, il est important de noter que l'efficacité du RTX est maintenue alors qu'une repopulation significative des LB s'est produite chez la plupart des patients. En effet, au cours de l'espacement thérapeutique, aucun changement dans l'activité de la maladie ne s'est produit malgré une proportion médiane de repeuplement des LB de 7 % des lymphocytes totaux et une proportion médiane de repeuplement des LB mémoires de 4 % des LB.

Bien qu'il soit admis que l'efficacité des anti-CD20 provient de la déplétion des LB, notre étude démontre que la reprise de la maladie n'est probablement pas liée à la repopulation des LB.

Dans une étude menée au sein de l'Hôpital de la Timone, une comparaison entre le RTX en tant que biosimilaire et l'ocrélizumab a été menée. Il en ressort que le coût d'une première année de traitement par biosimilaire serait de 2532 euros hors taxes contre 21 700 euros hors taxes pour l'ocrélizumab : le biosimilaire permettrait un coût de traitement dix fois moins élevé que l'ocrélizumab (105). Les biosimilaires pourraient donc permettre de réaliser des économies importantes et d'améliorer l'accès au soin aux patients, d'autant plus si l'espacement thérapeutique est appliqué.

Conclusion

Le RTX est un AC monoclonal dirigé contre les LB CD20. C'est une option thérapeutique efficiente dans le traitement de la SEP. Cependant la compréhension de son mécanisme d'action et donc son utilisation optimale n'est pas encore établie.

Les recommandations actuelles préconisent qu'un intervalle de 6 mois doit être maintenu entre les perfusions de RTX car le taux de LB circulants augmente progressivement pour revenir à des valeurs normales (84). Malgré cela, les études ont montré que l'espacement thérapeutique entre deux cures, initialement fixées à 6 mois, pouvait être allongé et ce sans reprise de la maladie (absence de nouvelles lésions sur l'IRM, absence de poussées)(5,17,18,20). De plus, une posologie à intervalle fixe ne s'accorde pas aux données biologiques et de sécurité, et contredit la tendance vers une médecine personnalisée.

Il n'existe pas à ce jour de biomarqueur permettant de prédire efficacement la survenue de poussées. Nous savons que les LB sont impliqués dans l'activité de la maladie (5) : ils pourraient servir de biomarqueurs prédisant la reprise de l'activité de la maladie et permettre la décision d'une nouvelle cure d'anti CD20 ou non. Pourtant l'IP des LB n'a pas encore montré d'intérêt dans l'adaptation posologique des anti CD20. Dans la littérature, comme dans notre étude, la repopulation est décrite comme hétérogène, et il est apparu qu'il pouvait y avoir repopulation des LB sans poussée (106). Cependant, il existe un risque à administrer les anti-CD20 de façon rapprochée du fait du risque infectieux, qui est plus important qu'avec les autres traitements de la SEP (15) et cumulatif dans le temps (92).

Dans le service du Pr. Pelletier à la Timone, le RTX est utilisé en hors AMM depuis plusieurs années dans le traitement de la SEP active réfractaire aux traitements de première intention, cette utilisation s'appuyant sur de nombreuses revues scientifiques (5,17,77). De plus, le service effectue un espacement entre deux cures de RTX depuis plusieurs années sur de nombreux patients.

Ces patients ont pu bénéficier d'un espacement entre deux perfusions de RTX et ont été suivis pendant plusieurs mois. Dans cette étude, des sous types de LB ont été sélectionnés et rajoutés à un IP de routine afin de modéliser leur repopulation après une injection de RTX. Le but étant de savoir s'il existait un sous type se distinguant des autres, pouvant servir de biomarqueur de suivi de la maladie, de connaitre les facteurs en lien avec le repeuplement, d'adapter l'intercure et ainsi de permettre une personnalisation du traitement à chaque patient.

Cette étude a permis de démontrer que le suivi des LB n'était à priori pas une méthode suffisante mais plutôt à confronter avec des examens de routine tel que l'IRM. En effet il est apparu qu'il pouvait y avoir une repopulation des LB sans reprise de la maladie. On peut donc suggérer que la reprise de la maladie ne serait à priori pas liée à la repopulation des LB, mais le peu de données disponibles concernant les poussées ne nous permet pas une conclusion formelle. L'efficacité des anti-CD20 a une fois de plus été prouvée et l'on pourrait considérer que les 5 poussées sont dues à d'autres facteurs et considérées comme acceptables en comparaison aux autres traitements disponibles sur le marché.

Des études futures sont justifiées pour déterminer également si un large espacement thérapeutique de RTX conduisant à un repeuplement de LB pourrait améliorer le profil de sécurité des thérapies anti-CD20.

Les anti-CD20 ne sont pas des traitements de longue durée à administrer dépendamment des recommandations actuelles, mais plutôt des traitements à adapter au mieux à chaque patient. Il est important d'agir de manière réfléchie afin d'optimiser cette thérapeutique de façon à tirer avantage au maximum de ces molécules qui ont prouvé leur efficacité dans le traitement de la SEP. Cela serait possible en mettant en œuvre une posologie personnalisée à intervalles prolongés.

Minimiser les risques de complications, améliorer la qualité de vie du patient et réduire les coûts des soins de santé sont des points qui pourraient être améliorés. En effet, un espacement entre deux cures entrainerait une diminution du nombre de cures et donc forcément une réduction des coûts. Ainsi, en montrant que l'efficacité et la tolérance sont maintenues à long terme, et avec l'arrivée d'un bio similaire, cela pourrait améliorer considérablement l'accès au soin surtout dans les pays en voie de développement.

Ce travail de thèse est original et fait l'objet d'un article en cours de préparation (annexe) pour une soumission à une revue internationale avec comité de lecture.

Références bibliographiques

1. Martin R, Sospedra M, Rosito M, Engelhardt B. Current multiple sclerosis treatments have improved our understanding of MS autoimmune pathogenesis. Eur J Immunol. 2016;46(9):2078-90.

2. ScienceDirect [Internet]. Role of Th17 cells in the pathogenesis of CNS inflammatory demyelination. [cité 26 janv 2022]. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/

3. Volpe E, Battistini L, Borsellino G. Advances in T Helper 17 Cell Biology: Pathogenic Role and Potential Therapy in Multiple Sclerosis. Mediators Inflamm. 2015;2015:475158.

4. Deiß A, Brecht I, Haarmann A, Buttmann M. Treating multiple sclerosis with monoclonal antibodies: a 2013 update. Expert Rev Neurother. 1 mars 2013;13(3):313-35.

5. 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.

6. 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.

7. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 6 août 2020;383(6):546-57.

8. 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.

9. Li R, Patterson KR, Bar-Or A. Reassessing B cell contributions in multiple sclerosis. Nat Immunol. juill 2018;19(7):696-707.

10. Baker D, Marta M, Pryce G, Giovannoni G, Schmierer K. Memory B Cells are Major Targets for Effective Immunotherapy in Relapsing Multiple Sclerosis. EBioMedicine. 1 févr 2017;16:41-50.

11. Fondation Charcot [Internet]. L'énigme persistante des bandes oligoclonales. [cité 12 janv 2022]. Disponible sur: https://www.fondation-charcot.org/fr/

12. Masson E. EM-Consulte [Internet]. Le profil cytoimmunologique du LCR lors du diagnostic précoce de la sclérose en plaques. [cité 12 janv 2022]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/

13. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: Implications for the pathogenesis of demyelination. Ann Neurol. 2000;47(6):707-17.

14. Storch MK, Piddlesden S, Haltia M, Iivanainen M, Morgan P, Lassmann H. Multiple sclerosis: In situ evidence for antibody- and complement-mediated demyelination. Ann Neurol. 1998;43(4):465-71.

15. Luna G, Alping P, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, et al. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. JAMA Neurol. 1 févr 2020;77(2):184-91.

16. Baker D, Pryce G, James LK, Marta M, Schmierer K. The ocrelizumab phase II extension trial suggests the potential to improve the risk: Benefit balance in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. sept 2020;44:102279.

17. Bar-Or A, Calabresi PAJ, Arnold D, Markowitz C, Shafer S, Kasper LH, et al. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A 72-week, open-label, phase I trial. Ann Neurol. 2008;63(3):395-400.

18. 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.

19. de Flon P, Gunnarsson M, Laurell K, Söderström L, Birgander R, Lindqvist T, et al. Reduced inflammation in relapsing-remitting multiple sclerosis after therapy switch to rituximab. Neurology. 12 juill 2016;87(2):141-7.

20. Maarouf A, Rico A, Boutiere C, Perriguey M, Demortiere S, Pelletier J, et al. Extending rituximab dosing intervals in patients with MS during the COVID-19 pandemic and beyond? Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation. sept 2020;7(5):e825.

21. Ellrichmann G, Bolz J, Peschke M, Duscha A, Hellwig K, Lee D-H, et al. Peripheral CD19+ B-cell counts and infusion intervals as a surrogate for long-term B-cell depleting therapy in multiple sclerosis and neuromyelitis optica/neuromyelitis optica spectrum disorders. J Neurol. 1 janv 2019;266(1):57-67.

22. Ellwardt E, Ellwardt L, Bittner S, Zipp F. Monitoring B-cell repopulation after depletion therapy in neurologic patients. Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation [Internet]. 1 juill 2018 [cité 27 janv 2022];5(4). Disponible sur: https://nn.neurology.org/content/5/4/e463

23. VIDAL [Internet]. La sclérose en plaques (SEP). [cité 5 mars 2022]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/

24. INSERM [Internet]. La sclérose en plaques. [cité 17 févr 2021]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/

25. ARSEP [Internet]. Définition et chiffres - Fondation Sclérose en plaques. [cité 7 juill 2021]. Disponible sur: https://www.arsep.org/fr/

26. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet Lond Engl. 25 oct 2008;372(9648):1502-17.

27. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry [Internet]. Earlier and more frequent diagnosis of multiple sclerosis using the McDonald criteria. [cité 3 févr 2022]. Disponible sur: https://jnnp.bmj.com/

28. 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.

29. Sawcer S, Franklin RJM, Ban M. Multiple sclerosis genetics. Lancet Neurol. 1 juill 2014;13(7):700-9.

30. Isobe N, Damotte V, Lo Re V, Ban M, Pappas D, Guillot-Noel L, et al. Genetic burden in multiple sclerosis families. Genes Immun. oct 2013;14(7):434-40.

31. Mumford CJ, Wood NW, Kellar-Wood H, Thorpe JW, Miller DH, Compston DA. The British Isles survey of multiple sclerosis in twins. Neurology. janv 1994;44(1):11-5.

32. Leprieur A. Sclérose en plaques: la maladie et les avancées thérapeutiques. :139.

33. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. Science [Internet]. 21 janv 2022 [cité 18 janv 2022]; Disponible sur: https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.abj8222

34. 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.

35. ECNI #103 [Internet]. Sclerose en plaques. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: http://www.sclerose-en-plaques.apf.

36. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. Neurology. 15 juill 2014;83(3):278-86.

37. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. Brain J Neurol. juill 2010;133(Pt 7):1900-13.

38. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. Brain J Neurol. mars 2008;131(Pt 3):808-17.

39. Tintore M, Rovira A, Arrambide G, Mitjana R, Río J, Auger C, et al. Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. Neurology. 23 nov 2010;75(21):1933-8.

40. Cotton F, Weiner HL, Jolesz FA, Guttmann CRG. MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals. Neurology. 25 févr 2003;60(4):640-6.

41. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. Brain J Neurol. nov 1997;120 (Pt 11):2059-69.

42. Montalban X, Tintoré M, Swanton J, Barkhof F, Fazekas F, Filippi M, et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. Neurology. 2 févr 2010;74(5):427-34.

43. Cotton F, Kremer S, Hannoun S, Vukusic S, Dousset V. OFSEP, a nationwide cohort of people with multiple sclerosis: Consensus minimal MRI protocol. J Neuroradiol. 1 juin 2015;42(3):133-40.

44. VIDAL [Internet]. Recommandations Sclérose en plaques. [cité 7 juill 2021]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/

45. VIDAL [Internet]. Le fingolimod. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/

46. VIDAL [Internet]. La mitoxantrone. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/

47. VIDAL [Internet]. Le natalizumab. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/

48. VIDAL [Internet]. La cladribine. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/

49. VIDAL [Internet]. L'azathioprine. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/

50. VIDAL [Internet]. Le cyclophosphamide. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/

51. VIDAL [Internet]. L'acide mycophénolique. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/

52. VIDAL [Internet]. L'ocrélizumab. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/

53. VIDAL [Internet]. L'ofatumumab. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/

54. HAS [Internet]. L'ofatumumab. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/

55. VIDAL [Internet]. Le daclizumab. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/

56. HAS [Internet]. Le daclizumab. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/

57. VIDAL [Internet]. L'interféron bêta. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/

58. ANSM [Internet]. L'acétate de glatiramère. [cité 2 août 2021]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/

59. VIDAL [Internet]. L'acétate de glatiramère. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/

60. VIDAL [Internet]. Le tériflunomide. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/

61. VIDAL [Internet]. Le diméthylfumarate. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/

62. VIDAL [Internet]. Le traitement de la sclérose en plaques. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/

63. VIDAL [Internet]. Le rituximab. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/

64. Ancau M, Berthele A, Hemmer B. CD20 monoclonal antibodies for the treatment of multiple sclerosis: up-to-date. Expert Opin Biol Ther. août 2019;19(8):829-43.

65. 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. The Lancet. 19 nov 2011;378(9805):1779-87.

66. 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.

67. HematoCell [Internet]. Physiologie des lymphocytes B, T et NK. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: https://www.hematocell.fr/

68. Zhou Y, Zhang Y, Han J, Yang M, Zhu J, Jin T. Transitional B cells involved in autoimmunity and their impact on neuroimmunological diseases. J Transl Med. 17 mars 2020;18(1):131.

69. Auladell M, Nguyen TH, Garcillán B, Mackay F, Kedzierska K, Fox A. Distinguishing naive- from memory-derived human B cells during acute responses. Clin Transl Immunol. 2019;8(11):e01090.

70. Biocompare [Internet]. A Guide to B Cell Markers. [cité 22 janv 2022]. Disponible sur: http://www.biocompare.com/

71. 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. 1 mars 2019;76(3):274-81.

72. Spelman T, Frisell T, Piehl F, Hillert J. Comparative effectiveness of rituximab relative to IFN-β or glatiramer acetate in relapsing-remitting MS from the Swedish MS registry. Mult Scler J. 1 juill 2018;24(8):1087-95.

73. Boremalm M, Sundström P, Salzer J. Discontinuation and dose reduction of rituximab in relapsing–remitting multiple sclerosis. J Neurol. 1 juin 2021;268(6):2161-8.

74. Scotti B, Disanto G, Sacco R, Guigli M, Zecca C, Gobbi C. Effectiveness and safety of Rituximab in multiple sclerosis: an observational study from Southern Switzerland. PloS One. 2018;13(5):e0197415.

75. Durozard P, Maarouf A, Boutiere C, Ruet A, Brochet B, Vukusic S, et al. Efficacy of rituximab in refractory RRMS. Mult Scler J. 1 mai 2019;25(6):828-36.

76. Barra ME, Soni D, Vo KH, Chitnis T, Stankiewicz JM. Experience with long-term rituximab use in a multiple sclerosis clinic. Mult Scler J - Exp Transl Clin. 1 janv 2016;2:2055217316672100.

77. Naismith RT, Piccio L, Lyons JA, Lauber J, Tutlam NT, Parks BJ, et al. Rituximab add-on therapy for breakthrough relapsing multiple sclerosis. Neurology. 8 juin 2010;74(23):1860-7.

78. Salzer J, Svenningsson R, Alping P, Novakova L, Björck A, Fink K, et al. Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. Neurology. 15 nov 2016;87(20):2074-81.

79. Alping P, Frisell T, Novakova L, Islam-Jakobsson P, Salzer J, Björck A, et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. Ann Neurol. 2016;79(6):950-8.

80. Zecca C, Bovis F, Novi G, Capobianco M, Lanzillo R, Frau J, et al. Treatment of multiple sclerosis with rituximab: A multicentric Italian-Swiss experience. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. oct 2020;26(12):1519-31.

81. Zecca C, Bovis F, Novi G, Capobianco M, Lanzillo R, Frau J, et al. Treatment of multiple sclerosis with rituximab: A multicentric Italian–Swiss experience. Mult Scler J. 1 oct 2020;26(12):1519-31.

82. Christensen JR. Danish Non-inferiority Study of Ocrelizumab and Rituximab in MS : A Randomized Study Comparing the Efficacy of Ocrelizumab and Rituximab in Active Multiple Sclerosis [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 nov [cité 3 mars 2022]. Report No.: NCT04688788. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/

83. Haukeland University Hospital. Ocrelizumab VErsus Rituximab Off-Label at the Onset of Relapsing [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 mars [cité 3 mars 2022]. Report No.: NCT04578639. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/

84. Résumé des caractéristiques du produit - OCREVUS [Internet]. [cité 4 juill 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_fr.pdf

85. Inc MG. ECTRIMS Online Library [Internet]. Lymphocyte subset dynamics following alemtuzumab treatment. [cité 20 janv 2022]. Disponible sur: https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectr

86. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung H-P, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 24 nov 2012;380(9856):1819-28.

87. 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. 15 juill 2014;193(2):580-6.

88. Résumé des caractéristiques du produit - MABTHERA [Internet]. [cité 11 avr 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/1998/199806023208/anx_3208_fr.pdf

89. Daelman L, Maitrot A, Maarouf A, Chaunu MP, Papeix C, Tourbah A. Severe multiple sclerosis reactivation under fingolimod 3 months after natalizumab withdrawal. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. nov 2012;18(11):1647-9.

90. Vellinga MM, Castelijns JA, Barkhof F, Uitdehaag BMJ, Polman CH. Postwithdrawal rebound increase in T2 lesional activity in natalizumab-treated MS patients. Neurology. 25 mars 2008;70(13 Pt 2):1150-1.

91. Schwake C, Gold R. Severe pneumonia with formation of a pulmonary cavity associated with long-term rituximab therapy in multiple sclerosis. Neurol Res Pract. 2020;2:30.

92. Vollmer BL, Wallach AI, Corboy JR, Dubovskaya K, Alvarez E, Kister I. Serious safety events in rituximab-treated multiple sclerosis and related disorders. Ann Clin Transl Neurol. 2020;7(9):1477-87.

93. Marrodan M, Laviano J, Oneto S, Reino FM, Delorme R, Fornillo F, et al. Rituximab- and ocrelizumab-induced early- and late-onset neutropenia in a multiple sclerosis patient. Neurol Sci. 1 sept 2021;42(9):3893-5.

94. Rigal J, Ciron J, Lépine Z, Biotti D. Late-onset neutropenia after RITUXIMAB therapy for multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorders and MOG-antibody-associated diseases. Mult Scler Relat Disord. juin 2020;41:102019.

95. Rissanen E, Remes K, Airas L. Severe neutropenia after rituximab-treatment of multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. févr 2018;20:3-5.

96. Baker D, MacDougall A, Kang AS, Schmierer K, Giovannoni G, Dobson R. CD19 B cell repopulation after ocrelizumab, alemtuzumab and cladribine: Implications for SARS-CoV-2 vaccinations in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord [Internet]. 1 janv 2022 [cité 11 janv 2022];57. Disponible sur: https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348(21)00714-8/fulltext

97. Yang C-S, Yang L, Li T, Zhang D-Q, Jin W-N, Li M-S, et al. Responsiveness to reduced dosage of rituximab in Chinese patients with neuromyelitis optica. Neurology. 20 août 2013;81(8):710-3.

98. Kim S-H, Kim W, Li XF, Jung I-J, Kim HJ. Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years. Arch Neurol. nov 2011;68(11):1412-20.

99. Thompson SAJ, Jones JL, Cox AL, Compston DAS, Coles AJ. B-cell reconstitution and BAFF after alemtuzumab (Campath-1H) treatment of multiple sclerosis. J Clin Immunol. janv 2010;30(1):99-105.

100. Baker D, Pryce G, Amor S, Giovannoni G, Schmierer K. Learning from other autoimmunities to understand targeting of B cells to control multiple sclerosis. Brain J Neurol. 1 oct 2018;141(10):2834-47.

101. Fischer S, Proschmann U, Akgün K, Ziemssen T. Lymphocyte Counts and Multiple Sclerosis Therapeutics: Between Mechanisms of Action and Treatment-Limiting Side Effects. Cells. nov 2021;10(11):3177.

102. Barmettler S, Ong M-S, Farmer JR, Choi H, Walter J. Association of Immunoglobulin Levels, Infectious Risk, and Mortality With Rituximab and Hypogammaglobulinemia. JAMA Netw Open. 2 nov 2018;1(7):e184169.

103. Focus-Immunophenotypage-Biomnis [Internet]. [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: https://www.eurofins-biomnis.com/wp-content/uploads/2015/12/43-Focus-Immunophenotypage-Biomnis.pdf

104. Perriguey M. DUMAS - Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance [Internet]. Efficacité et tolérance des anti-CD20 dans la sclérose en plaques. [cité 4 avr 2022]. Disponible sur: https://dumas.ccsd.cnrs.fr/

105. Wasilewski M, Rebecca F, Aissa KB, Rico-Lamy A, Lanet F, Bertault-Peres P, et al. Utilisation des anti-CD20 dans le traitement de la SEP à l'AP-HM. :1.

106. Li R, Rezk A, Miyazaki Y, Hilgenberg E, Touil H, Shen P, et al. Proinflammatory GM-CSF-producing B cells in multiple sclerosis and B cell depletion therapy. Sci Transl Med. 21 oct 2015;7(310):310ra166.

ANNEXE – Page de garde de l'article en préparation pour soumission à revue internationale à comité de lecture

Efficacy of anti-CD20 therapy outlasts B cell repopulation in multiple sclerosis

Time to rethink dosing to improve safety?

Roxane Claverie (PharmaD) [#], Marine Perriguey (MD)[1 #], Audrey Rico (MD, PhD)[1 3], Clémence Boutiere (MD)[1 3], Sarah Demortiere (MD)[1 3], Pierre Durozard (MD)[1 3], Frédéric Vely (PharmaD, PhD), Jean Pelletier (MD, PhD)[1 3], Bertrand Audoin (MD, PhD)[1 3 #], Adil Maarouf (MD, PhD)[1 3 #]

1 Aix Marseille Univ, APHM, Hôpital de la Timone, Pôle de Neurosciences Cliniques, Service de Neurologie, 13005 Marseille, France
2 Aix Marseille Univ, APHM, Hôpital de la Timone, Département de neuroradiologe, 13005 Marseille, France
3 Aix-Marseille University, CRMBM UMR 7339, CNRS, Marseille, France

[#] Equal contribution to the present work

Corresponding author: Bertrand Audoin, Aix Marseille Univ, APHM, Hôpital de la Timone, Pôle de Neurosciences Cliniques, Service de Neurologie, 13005 Marseille, France; bertrand.audoin@ap-hm.fr

Abstract

Objective: Efficacy of B-cell depleting therapies could be maintained after B-cell repopulation in patients with multiple sclerosis (PwMS) due to immune reconstitution mechanisms.

Methods: We conducted a prospective observational study including all consecutive PwMS receiving RTX at the MS center of Marseille. Since 2019, all patients who were stable on RTX for at least 6 months had a planned extended-dosing interval up to 24 months.

Results: 236 consecutive patients were included (191 with relapsing-remitting MS, mean age 47 years [SD 12], median disease duration 11 years [range 0.2-42], median EDSS 4 [range 0-8], mean relapse rate during the year before RTX 0.6 [SD 0.5], 98 (41.5%) with MRI activity at RTX onset). At the time of the analysis, median delay since last infusion was 17 months [8-39]. At that time, median proportion of B cells was 7% of the total lymphocytes [range 0-25] and proportion of memory B cells was 4% of the total B cells [range 0-16]. Mean annual relapse rates were not different before and after extension with respectively 0.03 and 0.04 relapse per year (p=0.51).

Conclusions: Disease activity during the 17 months period after last RTX infusion is extremely low and no differs compared to the period when RTX was infused every 6 months. Importantly, efficacy is maintained while significant B-cell repopulation has occurred in most patients suggesting that renewing of the immune system participates to treatment efficacy. These results argue to reduce dosing of B-cell depleting therapies in MS to improve safety.

SERMENT DE GALIEN

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

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

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

Résumé

De manière inattendue, et bien que la sclérose en plaques (SEP) soit une maladie médiée par la réponse Th1 et Th17 sur le plan physiopathologique (1–4), les traitements induisant une déplétion des lymphocytes B (LB) exprimant le marqueur CD20 ont une efficacité redoutable sur le contrôle de la maladie (5–8) et sont actuellement largement utilisés dans le traitement de la SEP, aussi bien dans sa forme récurrente-rémittente (6) que progressive active (8). Cette avancée thérapeutique a conduit de nombreuses équipes à explorer le lien entre les LB et l'activité de la maladie (9–14). Ainsi, les rôles principaux des LB dans la SEP sont la présentation de l'antigène (AG) au lymphocyte T (LT) et la production de cytokines pro-inflammatoires.

Cependant, même si les anti-CD20 sont largement utilisés dans la SEP, notamment depuis 2018 avec l'arrivée de l'ocrélizumab (6), l'étendue et la durée de la déplétion optimale ne sont pas encore totalement connues. De plus, le risque infectieux, dû à l'immunosuppression (15) avec les thérapies anti CD20 est plus important qu'avec les autres traitements de la SEP (15) et un espacement entre deux cures pourrait permettre de réduire ces effets indésirables (16).

L'espacement entre deux cures de rituximab (RTX) devient alors un enjeu clinique d'un point de vue de l'efficacité du traitement, de la tolérance, de la qualité de vie du patient, ainsi qu'un enjeu économique.

Dans les essais cliniques portant sur le RTX, le délai entre chaque perfusion varie entre 6 et 12 mois et la dose entre 500 et 2000 mg pour chaque cure (5,17–19). Une étude récente a montré un effet très durable, maintenu jusqu'à 2 ou 3 ans, d'une injection de RTX (20). On peut supposer que cela est dû à un repeuplement lent d'une ou plusieurs sous-populations de LB exprimant le CD20 (21,22). Certaines autres études ont tenté de modéliser le repeuplement des LB après la perfusion, cependant le recul est moindre, car les patients ont été systématiquement re-perfusés entre 6 et 12 mois, aucune conclusion formelle n'est alors possible (18,21).

Depuis 2018, les durées d'intercure de RTX sont allongées au-delà de 6 mois (jusqu'à 24 mois) chez tous les patients atteints de SEP suivis au CHU de Marseille. Cette cohorte de patients est une opportunité unique d'explorer le repeuplement des LB et leurs sous types pendant une longue période sans nouvelle perfusion.

Il a été réalisé, depuis le mois de juillet 2020, un immunophénotypage (IP) de chaque patient traité par RTX atteint de la SEP. Le premier objectif de l'étude est d'évaluer la cinétique et la variabilité du repeuplement des LB après déplétion en anti-CD20, ainsi que son lien avec la survenue de poussées cliniques. Une analyse de ce repeuplement pourrait permettre la mise en lumière d'un biomarqueur d'intérêt en lien avec l'efficacité du traitement. Le second objectif est de déterminer les facteurs qui influencent ce repeuplement.

Mots clefs : anti-CD20, rituximab, intercure, sclérose en plaques, Lymphocyte B, immunophénotypage, modélisation, repopulation, biomarqueur, médecine personnalisée.