



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre : _____

MÉMOIRE DE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

Utilisation de l'Ofatumumab chez les patients atteints de sclérose en plaques

Présenté par Colyne BETSCH

Soutenu le 20 octobre 2023 devant le jury constitué de :

Pr Pauline SOULAS-SPRAUEL, Président

Dr Yasmine NIVOIX, Directeur de thèse

Pr Jérôme DE SÈZE, Autre membre du jury

Pr Julien GODET, Autre membre du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen	Esther ELLEMBERGER
Directeurs adjoints	Julien SODET Béatrice HEURTOUT Grégoire SICR
Directeur adjoint étudiant	Léo FERREIRA-MOURAUX

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Razaf	DIDER	Biochimie
Said	ENUNHAR	Chimie analytique
Valérie	GEORGOY	Microbiologie
Philippe	GEORGES	Bactériologie, virologie
Jean-Benoît	GES	Pharmacologie moléculaire
Béatrice	HEURTOUT	Pharmacie galénique
Esther	ELLEMBERGER	Bio-informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHON	Chimie analytique
François	MEURBUR	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	MASST	Droit Economie pharm.
Françoise	POISS	Toxicologie
Valérie	SCHMIDT	Pharmacologie
Hélène	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDEBAMME	Biogalénique
Catherine	VOSTROVON	Pharmacognosie
Razaf	WDRLE	Pharmacie galénique

Professeurs praticiens hospitaliers

Julie	SODET	Biophysique - science des données
Jean-Marc	LEGENSER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOULAS-SPAHIEL	Immunologie
Geneviève	URCAUD-SÉDUIER	Pharmacoclinique

Enseignants contractuels

Alexandra	CHAMBERT	Pharmacie d'officine
Mathieu	FOURIER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	MILLER - VEHILLE	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Fatouha	BATTOI	Biochimie
Martine	BERGANTZÉ	Chimie analytique
Ilisa	BOMASSA	Biochimie
Aurélien	BOURDESQUE	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUYANT	Viologie et Microbiologie
Veronique	BRISAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHETRONCAD	Pharmacologie
Manuela	CHIBER	Pharmacie biogalénique
Sulfaume	CONSEY	Pharmacie galénique
Marcelle	DE GORGI	Pharmacochimie
Jérôme	DUMONT	Biologie cellulaire
Sophie	HANN-ACHDOFF	Plantes médicinales
Cécile	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARNANO	Pharmacochimie
Sonia	LORDEL	Chimie analytique
Christine	MACHUNG	Chimie physique
Rachel	MATZ-VESTHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHAGH	Chimie
Nathalie	WEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	URTZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	VEROTTEY	Parasitologie
Romain	WESTER	Chimie en flux
Fabrice	BRZYLLA	Biochimie
Barbara	BASSAM	Microbiologie
Kélanore	REAL	Biochimie
Andreas	BERSON	Biophysique
Ludvine	BIFFAUT-VALDES	Analyse de médicament
Carole	BONJANI	Toxicologie
Smile	SICR	Pharmacologie
Yacouba	SOUABOU	Pharmacoposie
Maria-Vittoria	SPANEDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Rachata	TOUNG	Chimie physique
Aurélien	URBAN	Pharmacoposie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Marie	ZEROU	Chémoinformatique

Maîtres de conférences : praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SALLOUM	Pharmacologie - pharm. clinique

Assistant hospitalier universitaire

Damien	ROTA	Biochimie
--------	------	-----------

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des 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 dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

Remerciements

Je remercie tout d'abord les personnes qui font partie du jury. Merci pour le temps que vous avez passé à lire et évaluer le travail réalisé.

Je tiens tout particulièrement à remercier madame le docteur Yasmine Nivoix pour avoir accepté, il y a un an et demi maintenant, d'être ma directrice de thèse. Cette thèse était pour moi une véritable aventure mais vous m'avez merveilleusement accompagnée. Merci pour votre disponibilité, votre aide et votre gentillesse. C'est grâce à vous que ce travail est ce qu'il est aujourd'hui. Ce fut un véritable plaisir et une grande chance de collaborer avec vous.

Mes remerciements à monsieur le professeur Jérôme de Sèze pour ses précieux conseils. C'est vous qui êtes à l'origine du sujet de ce mémoire et votre expertise m'a été d'une grande aide lors de l'élaboration de ce dernier. Ce fut un honneur pour moi d'échanger avec vous.

Je remercie également madame le professeur Pauline Soulas-Sprauel de présider le jury. Merci pour les cours passionnants que vous nous avez dispensés au long de ces années d'études et merci pour votre implication en tant qu'enseignante.

Monsieur le Professeur Julien Godet, merci d'avoir accepté d'être membre du jury. Merci pour vos enseignements, surtout ceux de PACES qui ont réussi à me réconcilier avec les mathématiques.

J'adresse mes remerciements à madame Carole Berthe et monsieur Thomas Senger qui m'ont guidée dans l'utilisation de la base EDMUS et dans le recueil des données.

Je remercie l'ensemble des professeurs de la faculté de pharmacie de Strasbourg pour les enseignements et connaissances partagés au cours de ces six années d'études. Merci également à toutes les personnes m'ayant encadrée durant les différents stages que j'ai pu réaliser.

Merci à tous mes collègues de la pharmacie Stahl de Barr, et en particulier à Laura et Jessica qui m'ont aidée (voire carrément poussée) à me lancer dans ce travail. Je remercie aussi mes collègues du service qualification/validation de Delpharm Huningue pour m'avoir soutenue dans cette dernière année d'études.

Un grand merci à mes amis de la fac : Lucile, mon binôme de TP de toujours, Alicia, mon amie quasi illkirchoise, Sophie, Caren, Marie et tous les autres. Vous avez été mes compagnons de route durant toutes ces années et je suis fière du chemin que nous avons parcouru. Merci à mes acolytes de master, Daisy et Solène, pour cette année inoubliable passée à vos côtés. Ségolène, merci d'avoir assuré le double contrôle de mes mails durant tout ce temps !

A mes amies de longue date, Octavie, Justine, Amélie, Emma et Zoé, merci pour votre soutien et surtout pour votre compréhension. Merci d'être toujours présentes pour moi après toutes ces années.

Merci à mes coéquipières de l'Union Handball Barr et au coach : nos entraînements, nos matchs et nos troisièmes mi-temps m'ont permis de me défouler et m'ont aidée à évacuer mon stress.

Un immense, bien qu'insuffisant, merci à toute ma famille et aux amis de la famille pour m'avoir aussi bien entourée et accompagnée depuis mon plus jeune âge.

Merci à mes grandes sœurs, Marine et Coralie, sur qui j'ai toujours pu compter.

Margotte, ma petite caille, je t'ai vu grandir durant mes études, merci pour tes sourires et ta joie.

Papa et maman, merci pour votre amour et votre soutien, aussi bien moral, que financier et logistique durant mes études. Merci d'avoir toujours cru en moi et merci pour l'éducation que vous m'avez inculquée. Je vous dois ma réussite.

Roméo, mon amour, merci d'être à mes côtés depuis déjà presque neuf ans. Tu parviens toujours à me changer les idées et à me faire rire quand c'est nécessaire. Merci de me supporter et de m'encourager chaque jour. Merci également à tes parents qui sont toujours présents pour nous.

Bien que certains ne soient pas de cet avis, je considère mes animaux comme faisant partie intégrante de ma famille. Merci à mes félins et mes gallinacés pour leur affection. Merci particulièrement à Djouille, ma belette, qui m'a tenu compagnie, toujours assise près de moi, durant toutes ces heures de travail. Je pense que tes connaissances pharmaceutiques sont à la hauteur des miennes.

Je remercie mes grands-parents, Papi Edmond et Mamie Vicky de veiller sur moi depuis là-haut. Merci à Papi Gégé d'être là aujourd'hui et de m'avoir toujours encouragée.

Mamie Christiane, tu me demandais sans cesse de travailler sur ta maladie, la sclérose en plaques. C'est en quelque sorte chose faite aujourd'hui, j'ose espérer que tu aurais été fière de moi si tu avais été là.

Je te dédie ce mémoire.

“Every generation has the obligation to free men’s minds for a look at new worlds... to look out from a higher plateau than the last generation.

Your vision is not limited by what your eye can see, but by what your mind can imagine.

Many things that you take for granted were considered unrealistic dreams by previous generations.

If you accept these past accomplishments as commonplace, then think of the new horizons that you can explore.”

Ellison S. Onizuka, 1980



Table des matières

LISTE DES ABRÉVIATIONS	11
LISTE DES FIGURES	13
LISTE DES TABLEAUX	15
INTRODUCTION.....	16
CHAPITRE 1 : LA SCLEROSE EN PLAQUES : GENERALITES.....	17
I. EPIDEMIOLOGIE.....	18
1. Dans le monde.....	18
2. En Europe.....	18
3. En France	19
II. ETIOLOGIE.....	19
III. FACTEURS DE RISQUE.....	19
1. Facteurs environnementaux	19
a. Infection par le virus d'Epstein-Barr.....	19
b. Tabagisme	19
c. Obésité.....	20
d. Latitude	20
e. Déficit en vitamine D	20
f. Microbiote.....	20
2. Facteurs génétiques	20
IV. LES DIFFERENTES FORMES DE SCLEROSE EN PLAQUES	21
1. Forme récurrente-rémittente (RR).....	21
2. Forme progressive secondaire (SP).....	21
3. Forme progressive primaire (PP)	21
4. Forme progressive récurrente (PR).....	22
5. Nouvelle classification.....	22
V. PHYSIOPATHOLOGIE.....	23
1. Démýélinisation	23
a. Rôle des lymphocytes T	24
b. Rôle des lymphocytes B.....	25
2. Remyélinisation.....	26

3.	Perte axonale	26
VI.	SYMPTOMES.....	27
1.	Symptômes les plus fréquents.....	27
a.	Fatigue.....	27
b.	Douleur.....	27
c.	Dépression.....	27
d.	Troubles de l'équilibre	27
e.	Faiblesse musculaire	28
f.	Spasticité	28
g.	Troubles de la vision	28
h.	Engourdissements et fourmillements	28
i.	Troubles urinaires.....	28
j.	Troubles intestinaux.....	29
k.	Troubles cognitifs.....	29
l.	Dysfonctions sexuelles.....	29
2.	Symptômes moins fréquents	30
VII.	DIAGNOSTIC.....	30
1.	Principe de base.....	30
2.	Critères de McDonald	30
a.	Examens paracliniques.....	31
3.	Syndrome radiologiquement isolé.....	32
4.	Syndrome cliniquement isolé.....	32
5.	Limites des critères diagnostiques.....	32
VIII.	EVALUATION DU HANDICAP LIE A LA SEP.....	32
IX.	PRINCIPAUX TRAITEMENTS.....	33
1.	Traitements de la poussée	33
a.	Corticoïdes	33
b.	Echange plasmatique.....	34
2.	Traitements de fond.....	34
a.	Les interférons β	34
b.	L'acétate de glatiramère.....	35
c.	Le diméthyl fumarate	36
d.	Le tériflunomide.....	36
e.	Le fingolimod.....	37
f.	La mitoxantrone	38
g.	La cladribine.....	38
h.	Les anticorps monoclonaux.....	39
i.	Natalizumab	39
ii.	Anti-CD20 : Rituximab, Ocrelizumab et Ofatumumab	40
ii.a	Rituximab.....	40

ii.b	Ocrelizumab	40
ii.c	Ofatumumab.....	41
i.	Les autres traitements.....	41
i.	Alemtuzumab	41
ii.	Biotine.....	42
j.	Stratégies thérapeutiques.....	42
i.	Recommandations européennes.....	42
ii.	Recommandations de la DGN à la suite des recommandations européennes.....	44
iii.	Recommandations américaines	45
iv.	Modification du traitement.....	46
3.	Traitements symptomatiques	49
4.	Traitements non médicamenteux	50
CHAPITRE 2 : L’OFATUMUMAB (KESIMPTA®)		51
I.	HISTORIQUE.....	52
II.	STRUCTURE.....	52
III.	MECANISME D’ACTION	53
IV.	INDICATION	54
V.	POSOLOGIE ET MODE D’ADMINISTRATION	54
VI.	MODALITES DE PRESCRIPTION	54
VII.	EFFICACITE.....	54
1.	L’étude de Sorensen et al.....	54
2.	L’étude MIRROR.....	55
3.	L’étude ASCLEPIOS	56
VIII.	EFFETS INDESIRABLES	57
IX.	CONTRE-INDICATIONS ET PRECAUTIONS D’EMPLOI.....	57
CHAPITRE 3 : ENQUETE RETROSPECTIVE : PRESCRIPTION, TOLERANCE ET EFFICACITE DE L’OFATUMUMAB.....		59
I.	MATERIEL ET METHODE	60
1.	Objectifs.....	60
2.	Champ d’application	60
3.	Recueil des données	60
4.	Critères étudiés.....	61
5.	Statistiques	61

II. RESULTATS	62
1. Comparaison ville-hôpital	62
2. Efficacité du traitement	67
3. Tolérance et arrêt du traitement	71
III. DISCUSSION.....	75
1. Comparaison ville-hôpital	75
2. Efficacité du traitement	75
3. Tolérance et arrêt du traitement	76
4. Limites de l'étude.....	77
CONCLUSION.....	79
BIBLIOGRAPHIE	80
ANNEXES.....	88
ANNEXE N°1 : ECHELLE EDSS	88
ANNEXE N°2 : FICHE DE RECUEIL DES DONNEES	90

Liste des abréviations

AAN : American Academy of Neurology

ADCC : Antibody-dependent cellular cytotoxicity

ADN : Acide désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATP : Adénosine Tri Phosphate

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BHE : Barrière hémato-encéphalique

CDC : Complement-dependent cytotoxicity

CIS : Clinically Isolated Syndrome

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CRC-SEP : Centre de Ressources et de Compétences de la sclérose en plaques

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

DGN : Deutsche Gesellschaft für Neurologie

DIS : Dissemination In Space

DIT : Dissemination In Time

DMD : Disease Modifying Drug

DMT : Disease Modifying Therapy

EAE : Encéphalomyélite auto-immune expérimentale

EAN : European Academy of Neurology

EBV : Virus d'Epstein-Barr

ECTRIMS : European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis

EDMUS : European Database for Multiple Sclerosis

EIG : Effet Indésirable Grave

EMA : European Medicine Agency

FLAIR : Fluid Attenuated Inversion Recovery

Fab : Fragment antigen-binding

HAS : Haute Autorité de Santé

HHV-4 : Virus de l'herpès 4

HUS : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

IL-2 : Interleukine 2

IFN- γ : Interféron gamma
Ig : Immunoglobuline
Ig G : Immunoglobuline de type G
Ig M : Immunoglobuline de type M
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
JC (virus): virus John Cunningham
LB : Lymphocytes B
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
LEMP : Leucoencéphalopathie multifocale progressive
LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique
LT : Lymphocytes T
LTh : Lymphocytes T helper
MFIS : Modified Fatigue Impact Scale
MUI : Million d'Unités Internationales
MSFC : Multiple Sclerosis Functional Composite
NK : Natural Killer
NEDA : No Evident Disease Activity
OLU : Off-label use
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SD : Ecart-type
SEP : Sclérose en plaques
SEP-PP : Sclérose en plaques progressive primaire
SEP-PR : Sclérose en plaques progressive récurrente
SEP-R : Sclérose en plaques récurrente
SEP-RR : Sclérose en plaques récurrente-rémittente
SEP-SP : Sclérose en plaques progressive secondaire
SF-SEP : Société Francophone de la sclérose en plaques
SNC : Système nerveux central
SNP : Système nerveux périphérique
RIS : Radiologically Isolated Syndrome
UV : Ultraviolet
VHB : Virus de l'Hépatite B

Liste des figures

Figure 1 : Prévalence de la sclérose en plaques dans le monde en 2020

Figure 2 : Schéma d'évolution de la forme récurrente-rémittente

Figure 3 : Schéma d'évolution de la forme progressive secondaire

Figure 4 : Schéma d'évolution de la forme progressive primaire

Figure 5 : Schéma d'évolution de la forme progressive récurrente

Figure 6 : Classification des formes rémittentes

Figure 7 : Classification des formes progressive

Figure 8 : Comparaison de la myélinisation au niveau central et au niveau périphérique

Figure 9 : Impact de la démyélinisation sur le fonctionnement du neurone

Figure 10 : Schéma représentant les mécanismes immunopathologiques de la sclérose en plaques, inspiré de Garg et Smith, Gholamzad *et al.* et Dendrou *et al.*

Figure 11 : Schéma représentant un neurone sain (A), un neurone démyélinisé (B) et une perte axonale (C)

Figure 12 : IRM cérébrale en séquence FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery)d'un patient atteint de SEP

Figure 13 : Représentation schématique de l'échelle EDSS d'après Kurtzke

Figure 14 : Les différents types d'anticorps utilisés en thérapeutique

Figure 15 : Schéma résumant les recommandations de traitement émises par la DGN

Figure 16 : Représentation graphique des recommandations de la SF-SEP pour le changement de traitement

Figure 17 : Stylo injectable prérempli et conditionnement secondaire de KESIMPTA®

Figure 18 : Structure schématique d'une Ig G et structure du fragment Fab de l'ofatumumab

Figure 19 : Représentation schématique des épitopes du CD20 reconnus par chaque anticorps anti-CD20

Figure 20 : Représentation schématique des trois mécanismes d'action impliqués dans la déplétion en lymphocytes B provoquée par les anticorps anti-CD20

Figure 21 : Répartition par tranches d'âge des patients suivis à l'hôpital et en ville

Figure 22 : Répartition des scores EDSS à l'initiation du traitement

Figure 23 : Initiations de traitement à l'hôpital, en ville et au total par périodes de 5,5 mois

Figure 24 : Effets indésirables rencontrés par les patients suivis en ville et à l'hôpital

Liste des tableaux

Tableau 1 : Critères de McDonald pour le diagnostic de la sclérose en plaques, revue de 2017, d'après Thompson et al.

Tableau 2 : Résumé des recommandations européennes de traitement de la sclérose en plaques émises par l'ECTRIMS et l'EAN

Tableau 3 : Résumé des recommandations américaines émises par l'AAN concernant l'utilisation des DMT chez adultes atteints de sclérose en plaques

Tableau 4 : Recommandations européennes de modification du traitement

Tableau 5 : Résumé des recommandations américaines de modification du traitement

Tableau 6 : Principaux effets indésirables rapportés lors de l'étude ALITHIOS

Tableau 7 : Données démographiques des patients suivis à l'hôpital et en ville

Tableau 8 : Données cliniques des patients suivis à l'hôpital et en ville

Tableau 9 : Données relatives à l'efficacité du traitement par ofatumumab

Tableau 10 : Données de tolérance de l'ofatumumab chez les patients suivis en ville et à l'hôpital

Tableau 11 : Données concernant l'arrêt du traitement par ofatumumab

Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une pathologie neurodégénérative qui a été décrite pour la première fois en 1868 par Jean-Martin Charcot. Cette pathologie affecte la myéline, gaine entourant et protégeant les fibres nerveuses.

La destruction de la myéline entraîne le ralentissement de la conduction de l'influx nerveux, menant notamment à des troubles moteurs, sensitifs, cognitifs, visuels et sphinctériens.

Ces perturbations dégradent fortement la qualité de vie des patients et rendent la maladie handicapante : la SEP est la première cause de handicap sévère non traumatique chez les jeunes adultes (1). L'âge moyen au diagnostic est de 32 ans et la maladie touche deux à trois fois plus les femmes que les hommes (2). Cette pathologie atteint donc particulièrement les jeunes femmes.

En 2020, 2,8 millions de personnes étaient atteintes de SEP dans le monde (3). La prévalence de la pathologie augmente et il est estimé que toutes les 5 minutes une personne est diagnostiquée malade de la SEP (4). L'étiologie reste pour le moment inconnue.

Malgré les nombreuses avancées réalisées ces dernières années, il n'existe, à l'heure actuelle, aucun traitement curatif de la sclérose en plaques. Les traitements de fond visent à diminuer la survenue des poussées et à ralentir la progression du handicap. Les traitements des poussées, quant à eux, ont pour objectif de diminuer l'inflammation lors de ces dernières afin d'en réduire au maximum la durée et l'intensité et d'éviter l'apparition de séquelles.

L'Ofatumumab, commercialisé par Novartis sous le nom de KESIMPTA[®], est un anticorps monoclonal humain anti-CD20 indiqué dans le traitement de fond des formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R). Ce traitement, qui peut être auto-administré par voie sous-cutanée, est le premier anti-CD20 disponible en ville et ce depuis septembre 2021 (5).

L'objectif premier de ce travail est d'évaluer la tolérance du traitement par ofatumumab (KESIMPTA[®]) pour les patients atteints de SEP traités en ville en Alsace et à l'hôpital au service de neurologie de l'hôpital de Hautepierre ainsi que son efficacité.

Le second objectif est de comparer les deux groupes de patients : les patients suivis en ville en Alsace et les patients suivis au service de neurologie de l'hôpital de Hautepierre.

Chapitre 1 : La sclérose en plaques : généralités

I. Epidémiologie

1. Dans le monde

Il est estimé que 2,8 millions de personnes sont aujourd'hui atteintes de sclérose en plaques (SEP) dans le monde, soit environ 1 personne sur 3 000 (6).

Depuis 2008, la prévalence mondiale de la pathologie n'a cessé d'augmenter : en 2008, on comptait 30 cas pour 100 000 individus, puis 33 cas pour 100 000 individus en 2013 et enfin 35,9 cas pour 100 000 individus en 2020 (4,7). Cette augmentation s'explique en grande partie par l'amélioration de l'espérance de vie des patients ainsi que les progrès réalisés en termes de diagnostic, notamment dans les pays émergents. La prévalence de la pathologie est très hétérogène entre les pays développés et les régions présentant un développement moins important (Figure 1). En effet, les prévalences observées en Amérique du Nord (140 cas pour 100 000 individus) et en Europe (108 cas pour 100 000 individus) sont élevées, tandis que celles obtenues en Asie de l'est (2,2 cas pour 100 000 individus) et en Afrique sub-saharienne (2,1 cas pour 100 000 individus) sont moindres (7).



Figure 1 : Prévalence de la sclérose en plaques dans le monde en 2020 (8)

2. En Europe

En Europe, 1,2 millions de personnes sont atteintes de SEP (9). Il s'agit d'une région où la prévalence de la pathologie est particulièrement forte (131 cas pour 100 000 individus) puisque presque la moitié des malades vivent sur le continent (6,10). La prévalence et l'incidence sont très hétérogènes d'un pays à l'autre, les estimations les plus élevées provenant des pays nordiques ainsi que des îles britanniques (11).

3. En France

En France, 1 personne sur 700 souffre de SEP, soit 100 000 personnes. Chaque année, 4 000 personnes sont nouvellement diagnostiquées, ce qui représente près d'un nouveau diagnostic toutes les deux heures (12). La prévalence de la pathologie est hétérogène sur le territoire français, le nord et l'est du pays étant plus touchés (7). Enfin, d'après l'étude française SURVIMUS publiée en 2015, l'espérance de vie serait réduite d'en moyenne 7 ans chez les individus malades par rapport à la population générale (13).

II. Etiologie

L'étiologie exacte de la SEP n'est, à l'heure actuelle, pas connue. Cependant, certains facteurs génétiques et environnementaux semblent favoriser l'apparition de la pathologie.

III. Facteurs de risque

1. Facteurs environnementaux

a. Infection par le virus d'Epstein-Barr

Le virus d'Epstein-Barr (EBV), ou virus de l'herpès 4 (HHV-4), infecte 95% de la population adulte mondiale (14). D'après une étude américaine publiée en janvier 2022, le risque de développer une SEP est multiplié par 32 après une infection par EBV (15). Ce lien serait expliqué par le pouvoir lymphoprolifératif du virus. En effet, la forme récurrente-rémittente peut être causée par l'entrée répétée de lymphocytes B infectés dans le système nerveux central, expliquant les poussées, tandis que la forme progressive primaire serait provoquée par l'activité chronique des lymphocytes B dans le système nerveux central (SNC) (16).

b. Tabagisme

La consommation de tabac, tout comme le tabagisme passif, augmente le risque d'être atteint de SEP et accélère le développement et la progression de la pathologie (17). Plusieurs hypothèses ont été formulées afin d'expliquer cette relation. Certains composés retrouvés dans les cigarettes affecteraient l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et pourraient mener à une réponse inflammatoire, qui participe au développement de la pathologie. Aussi, la démyélinisation de la substance blanche peut être induite par les substances contenues dans la fumée de cigarette, telles que le thiocyanate ou le cyanure d'hydrogène. Le tabagisme perturberait également l'immuno-modulation ainsi que l'auto-immunité (18).

c. Obésité

L'obésité, en particulier à l'adolescence, doublerait le risque de développer une SEP à l'âge adulte (17). L'obésité se traduit, tout comme la SEP, par une situation d'inflammation chronique, perturbant le bon fonctionnement du système immunitaire (19). De plus, l'obésité conduirait à une réponse moins adaptée à l'infection par l'EBV, un autre facteur de risque de la pathologie.

d. Latitude

La prévalence de la SEP augmenterait avec la latitude : les pays les plus éloignés de l'équateur présenteraient une prévalence plus importante (20). Ces observations peuvent être corrélées à l'exposition au soleil et donc à l'apport en vitamine D.

e. Déficit en vitamine D

Il a été observé une diminution du risque de SEP lorsque le niveau sanguin de vitamine D augmente et ce en particulier avant l'âge de 20 ans. Une alimentation riche en vitamine D réduirait également le risque de survenue de la pathologie. Cette diminution a aussi été observée lorsque l'exposition aux rayonnements ultraviolets (UV) augmente, il est donc difficile de déterminer le facteur influant sur l'apparition de la maladie. Cependant, des niveaux élevés de vitamine D ont été associés à une progression plus lente de la pathologie ainsi qu'à une perte axonale réduite (17).

f. Microbiote

Le microbiote, en particulier intestinal, a fait l'objet de nombreuses études ces dix dernières années. Il a été démontré un lien entre le microbiote intestinal et le système nerveux, aussi appelé axe microbiote-intestin-cerveau. Le microbiote pourrait influencer l'inflammation, la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique ainsi que la réponse auto-immunitaire (21). La composition du microbiote intestinal des patients atteints de SEP est qualitativement différente de celle des microbiotes des individus non atteints. Le microbiote semble donc être une piste étiologique sérieuse, pouvant mener à la découverte de nouveaux traitements de la SEP visant à en rétablir la composition.

2. Facteurs génétiques

La SEP n'est pas une maladie génétique, cependant un patient diagnostiqué sur huit présente des antécédents familiaux de SEP. Plus de 200 variants alléliques ont été démontrés comme associés à la pathologie (22). Une personne hétérozygote pour l'allèle HLA-DRB1*15 aura 3 fois plus de chances de développer la maladie qu'une personne non porteuse de l'allèle et une personne homozygote en aura 6 fois plus. Le mécanisme exact reste inconnu mais un rôle dans la présentation d'antigène pourrait représenter une hypothèse (20).

IV. Les différentes formes de sclérose en plaques

Traditionnellement, il est possible de distinguer quatre formes différentes de sclérose en plaques. Ces formes se différencient les unes des autres par la vitesse d'évolution de la pathologie ainsi que la présence ou non de poussées (22). La prise en charge des patients sera différente selon la forme de la maladie.

1. Forme récurrente-rémittente (RR)

La forme récurrente-rémittente concerne 85% des malades. Il s'agit de la forme de SEP la plus fréquente. Cette forme de la maladie se caractérise par des épisodes démyélinisants (ou poussées inflammatoires), pouvant durer de quelques jours à quelques semaines, suivis de périodes de rémissions de durée variable (Figure 2). Durant les épisodes de poussées, les symptômes préexistants s'aggravent ou de nouveaux symptômes apparaissent, pouvant donner lieu à des séquelles après quelques temps d'évolution de la pathologie.



Figure 2 : Schéma d'évolution de la forme récurrente-rémittente (23)

2. Forme progressive secondaire (SP)

La forme progressive secondaire concerne les patients atteints initialement de forme récurrente-rémittente. Après 15 à 20 ans de maladie, la moitié de ces patients développe une forme secondairement progressive, d'évolution lente et dépourvue de phases de poussées et de rémission (Figure 3).



Figure 3 : Schéma d'évolution de la forme progressive secondaire (23)

3. Forme progressive primaire (PP)

Cette forme est rencontrée chez 8 à 10 % des patients, majoritairement des patients chez qui la maladie débute à un âge plus avancé, souvent après 40 ans. La forme progressive primaire présente une évolution lente et continue (Figure 4), se traduisant par l'accumulation de handicaps au fur et à mesure de la progression de la maladie.

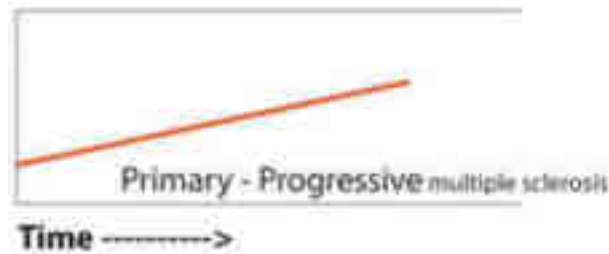


Figure 4 : Schéma d'évolution de la forme progressive primaire (23)

4. Forme progressive récurrente (PR)

Il s'agit de la forme la moins fréquente étant donné qu'elle concerne moins de 5% des patients. Cette forme évolue de manière progressive, tout comme la forme progressive primaire, et s'accompagne de rechutes sous formes de poussées (Figure 5). Des périodes de rémission sont possibles après les poussées mais n'empêchent pas la pathologie de s'aggraver continuellement.

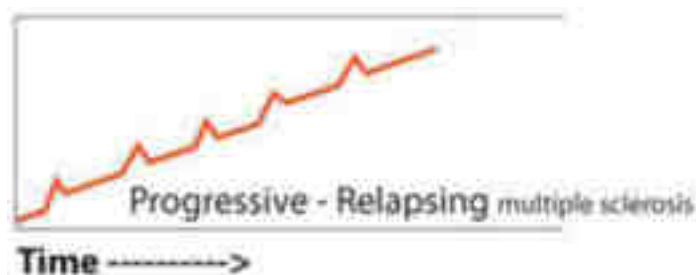


Figure 5 : Schéma d'évolution de la forme progressive récurrente (23)

5. Nouvelle classification

La classification selon les quatre formes cliniques, utilisée depuis 1996, a été revue en 2013. La nouvelle classification se base sur les notions d'activité et de progression de la maladie. Pour les formes rémittentes, seule l'activité entre en jeu pour la classification (Figure 6). La pathologie peut être considérée comme active, soit cliniquement (présence de poussées, aggravation des troubles), soit radiologiquement (apparition de nouvelles lésions T2 à l'IRM).

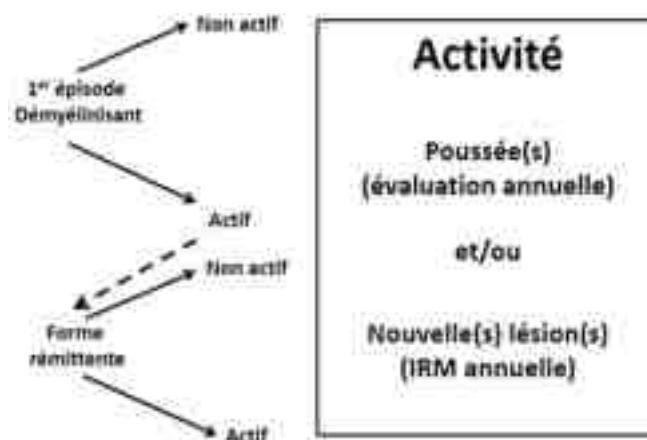


Figure 6 : Classification des formes rémittentes (24)

La classification des formes progressives se base, quant à elle, à la fois sur l'activité et la progression de la pathologie, évaluée de manière annuelle grâce à un examen clinique (Figure 7). Ce nouveau mode de classification permet de mieux adapter la prise en charge thérapeutique des patients, en particulier pour ceux atteints de formes rémittentes chez qui des traitements de fond et symptomatiques pourront être introduits précocement (24).

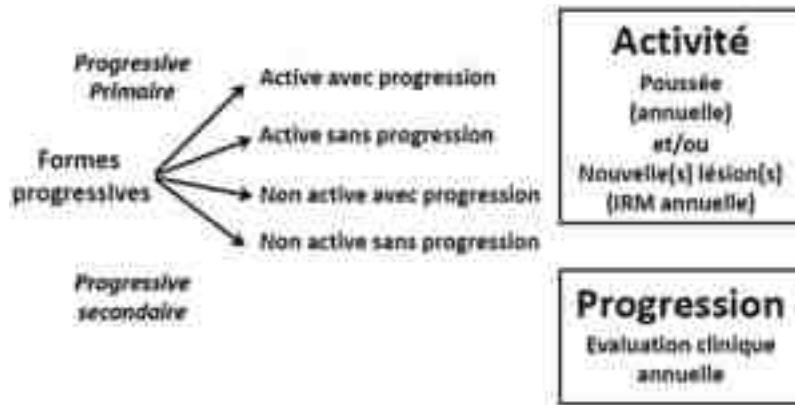


Figure 7 : Classification des formes progressive (24)

V. Physiopathologie

1. Démyélinisation

La gaine de myéline est une enveloppe entourant les axones des neurones. Au niveau central (SNC), elle est fabriquée par les oligodendrocytes, tandis qu'au niveau périphérique (SNP) ce sont les cellules de Schwann qui la génèrent (Figure 8). La démyélinisation provoque des lésions dans la matière grise et blanche du cerveau et dans la moelle épinière, sous formes de plaques, expliquant le nom de la pathologie (25).

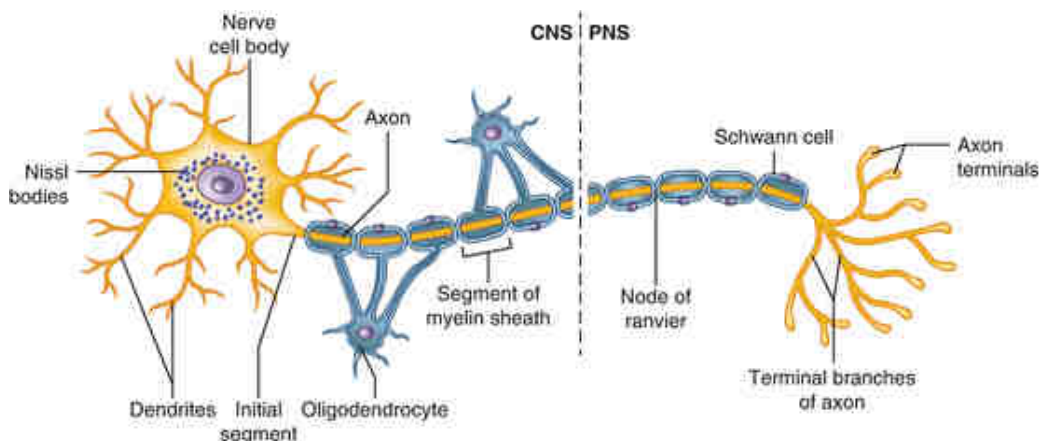


Figure 8 : Comparaison de la myélinisation au niveau central et au niveau périphérique (26)

La myéline permet la bonne transmission de l'influx nerveux d'un neurone à un autre, et ce grâce aux deux grandes fonctions de la myéline : isolation et protection. Ces caractéristiques permettent d'augmenter la vitesse de propagation de l'influx nerveux.

Les manifestations cliniques de la sclérose en plaques sont en grande partie causées par la démyélinisation des neurones, qui ralentit l'influx nerveux (Figure 9).

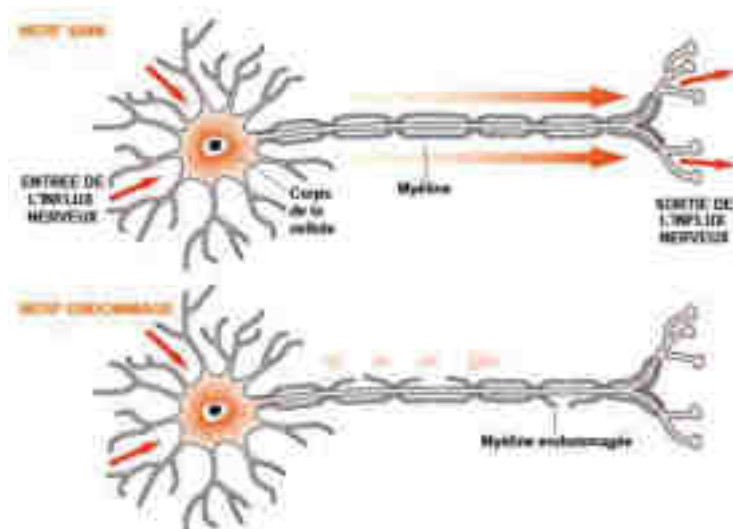


Figure 9 : Impact de la démyélinisation sur le fonctionnement du neurone (27)

Le phénomène de démyélinisation est provoqué par plusieurs mécanismes, provoqués eux-mêmes par un dérèglement du système immunitaire.

La SEP est une pathologie auto-immune, c'est-à-dire une pathologie où le système immunitaire dysfonctionne et s'attaque à l'organisme (donc au « soi »). Dans le cas de la SEP, les lymphocytes T et B reconnaissent la gaine de myéline comme du « non-soi » et se dirigent contre elle, entraînant sa dégradation.

a. Rôle des lymphocytes T

Des lymphocytes T (LT) auto-réactifs (dirigés contre le « soi ») sont activés en périphérie. L'activation des lymphocytes mène à une sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et à une régulation à la hausse de la production de protéines d'adhérence cellulaire présentes au niveau de la BHE telle que VCAM-1. Ces deux phénomènes vont mener à la rupture de la BHE, permettant la pénétration des LT et LB dans le SNC.

Au sein du SNC, les lymphocytes T vont être réactivés via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) par les cellules présentatrices d'antigène (CPA) telles que les lymphocytes B, les astrocytes, la microglie ou les macrophages, ce qui mène à la formation de LT CD4+ et LT CD8+.

Les LT CD4+ se différencient ensuite en lymphocytes T helper 1 (Th1) ou 2 (Th2). Les lymphocytes Th1 sécrètent des cytokines pro-inflammatoires, comme l'interleukine 2 (IL-2) ou l'interféron γ (IFN- γ) et inhibent la différenciation en Th2. A contrario, les lymphocytes Th2 produisent des cytokines anti-inflammatoires telles que les interleukines 4 et 10 et activent les lymphocytes B (LB).

Dans le cas de la sclérose en plaques, la différenciation des LT CD4⁺ en Th1 est privilégiée par rapport à la différenciation en Th2, favorisant largement l'inflammation (28). La différenciation en Th17, produisant de l'interféron γ (IFN- γ) et l'interleukine 17, est également possible, accentuant davantage le phénomène inflammatoire (22,29).

Des lymphocytes CD8⁺ cytotoxiques vont également se multiplier, entraînant une destruction des oligodendrocytes, de la gaine de myéline et des axones (Figure 10).

b. Rôle des lymphocytes B

Les lymphocytes B occupent un rôle important dans la physiopathologie (30), c'est pourquoi des traitements les ciblant ont récemment été mis au point.

Dans un premier temps, les lymphocytes B (LB) participent à l'activation des lymphocytes T auto-réactifs en jouant le rôle de cellule présentatrice d'antigène.

Puis la sécrétion de cytokines va d'une part participer à l'inflammation, et d'autre part mener au recrutement d'autres cellules immunitaires dans le SNC.

Les lymphocytes B se différencient en plasmocytes grâce aux Th2. Les plasmocytes sécrètent des auto-anticorps de type Immunoglobuline G (Ig G) ou M (Ig M) dirigés contre la gaine de myéline, provoquant sa destruction (Figure 10). Cette sécrétion d'immunoglobulines est présente chez plus de 95% des malades (22).

La démyélinisation est donc provoquée par la combinaison de plusieurs mécanismes, dont l'inflammation, l'action des lymphocytes CD8⁺ et la sécrétion d'anticorps par les plasmocytes.

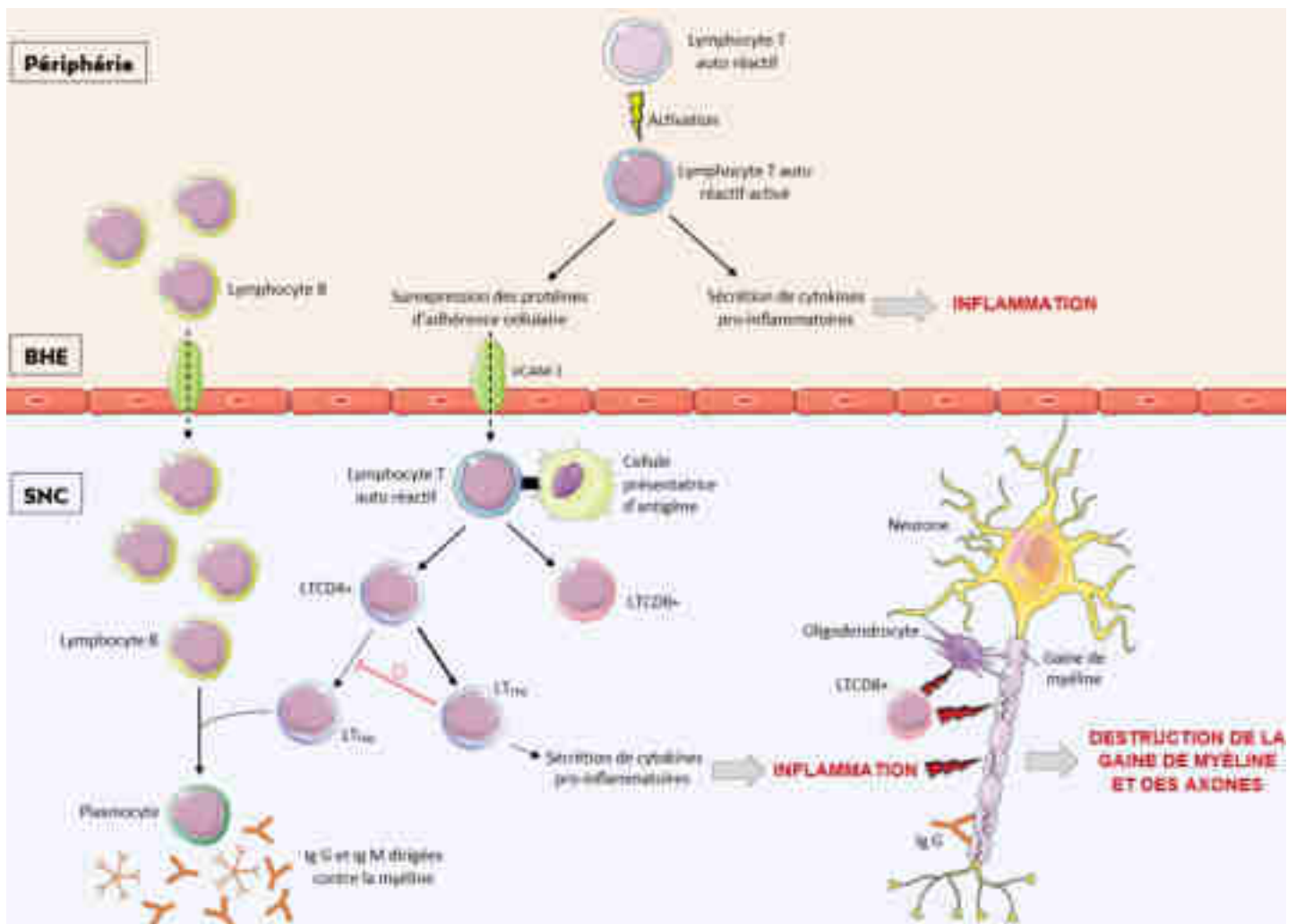


Figure 10 : Schéma représentant les mécanismes immunopathologiques de la sclérose en plaques, inspiré de Garg et Smith, Gholamzad *et al.* et Dendrou *et al.*

2. Remyélinisation

À la suite de la démyélinisation, certaines zones de la matière blanche peuvent être réparées partiellement grâce au phénomène de remyélinisation (25). Ce phénomène est présent à tous les stades de la pathologie, mais est plus présent dans les formes progressives (20). Cependant, les zones remyélinisées sont plus fines et plus courtes qu'à l'origine, menant à l'augmentation des besoins énergétiques de la cellule et donc à son remaniement (31).

3. Perte axonale

La perte axonale est la conséquence d'une démyélinisation importante, de la perte des oligodendrocytes et de l'inflammation massive. Elle se traduit par la rupture de l'axone du neurone menant à l'absence de transmission du message nerveux (Figure 11). Le neurone n'est donc plus fonctionnel, expliquant l'aggravation ou l'apparition de symptômes irréversibles chez le patient. Ce phénomène intervient heureusement assez tard dans la pathologie (2).

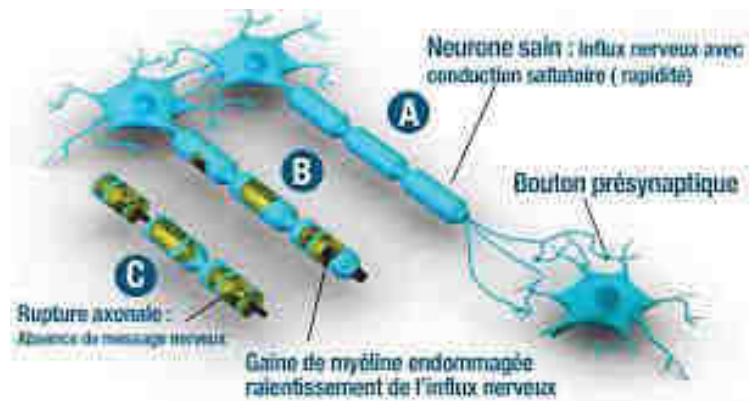


Figure 11 : Schéma représentant un neurone sain (A), un neurone démyélinisé (B) et une perte axonale (C) (32)

VI. Symptômes

Les symptômes, liés à la démyélinisation et à la perte axonale, sont nombreux et variables. Ils impactent directement la qualité de vie des patients.

1. Symptômes les plus fréquents

a. Fatigue

La fatigue est un symptôme très fréquent, qui touche plus de 80% des malades, et qui impacte la qualité de vie des patients de manière conséquente (33). D'un point de vue physiopathologique, la fatigue primaire, provoquée directement par les modifications du SNC et du SNP notamment, se différencie de la fatigue secondaire, causée par les traitements ou la douleur par exemple (34)

b. Douleur

La douleur est, comme la fatigue, un symptôme très fréquent puisqu'elle concerne 75% des patients. Ce symptôme, qui peut survenir à tout moment de la pathologie, peut être secondaire à d'autres symptômes, tels que la spasticité et la fatigue, ou aux traitements, en particulier injectables.

Bien que les traitements de la douleur représentent 30% des médicaments prescrits dans le cadre de la sclérose en plaques, seuls 61% des patients semblent satisfaits de la prise en charge de leurs douleurs (35,36).

c. Dépression

Parmi les patients atteints de sclérose en plaques, 50% sont touchés par des troubles dépressifs, ce qui représente une prévalence 2 à 3 fois plus élevée que la population générale (37). De nombreux facteurs peuvent expliquer leur apparition, comme les perturbations du système immunitaire, les facteurs génétiques ou bien les modifications structurales du cerveau causées par la maladie (38).

d. Troubles de l'équilibre

L'apparition de lésions au niveau du cervelet peut occasionner des troubles de l'équilibre, se traduisant par des vertiges et une instabilité, rendant la marche plus difficile (39).

e. Faiblesse musculaire

La faiblesse musculaire peut concerner tout muscle de l'organisme et peut être causée par deux phénomènes distincts (40). Le premier est le déconditionnement, découlant directement de la baisse d'activité due à la fatigue ou la douleur. Le deuxième est la démyélinisation, qui provoque une altération de la conduction nerveuse et donc une mauvaise réception des influx nerveux par le muscle.

f. Spasticité

La spasticité est une sensation de raideur musculaire associée à des contractions musculaires involontaires (spasmes). Elle entraîne des difficultés de marche pour les patients et, lorsque les spasmes surviennent la nuit, aggrave la fatigue (41). Elle peut cependant être bénéfique chez les patients présentant une faiblesse musculaire des jambes en apportant une certaine rigidité aux membres inférieurs, facilitant les mouvements et la marche (40).

Ce symptôme peut être aggravé par les mouvements brusques, les températures extrêmes, l'humidité ou les infections (40).

g. Troubles de la vision

Les troubles visuels peuvent se traduire par une névrite optique, c'est-à-dire une inflammation du nerf optique, qui se caractérise par une baisse unilatérale de l'acuité visuelle de l'œil accompagnée de douleur lors des mouvements oculaires et de modifications de la vision des couleurs et des contrastes (42). Entre 50 et 70 % des malades connaissent un épisode de névrite optique au cours de l'évolution de la pathologie (42).

Certains patients présentent un trouble des mouvements oculaires, appelé nystagmus. Le nystagmus est un mouvement involontaire et incontrôlé de l'œil, habituellement rapide, et perturbant la vision (40). Une diplopie peut également être rencontrée.

h. Engourdissements et fourmillements

Les troubles sensitifs liés à la sclérose en plaques se caractérisent en général par un engourdissement (diminution, perte ou altération de la sensibilité) et des fourmillements. Ces troubles peuvent toucher toutes les parties du corps et en particulier le visage, le thorax et les membres (39). De par leur localisation et leur intensité, les engourdissements peuvent rendre certaines activités du quotidien difficiles, comme la marche ou l'écriture par exemple (40). Les troubles de la sensibilité peuvent également être à l'origine de douleurs (41).

i. Troubles urinaires

Les troubles urinaires concernent une grande partie des patients étant donné que les lésions nerveuses provoquées par la pathologie touchent fréquemment les voies de communication entre le cerveau et la vessie. Les symptômes d'ordre urinaire apparaissent en moyenne six ans après le début de la

pathologie et impactent fortement la qualité de vie (43). Ils se traduisent par une fréquence mictionnelle augmentée, des urgences mictionnelles, une incontinence par impériosité, une sensation de vidange incomplète de la vessie ou encore des infections urinaires récurrentes. Les patients ayant un handicap important ou une sclérose en plaques de forme progressive sont plus susceptibles de présenter ces troubles (43).

j. Troubles intestinaux

Tout comme les troubles urinaires, les troubles intestinaux concernent de nombreux patients et impactent fortement leur qualité de vie. La constipation et l'incontinence fécale sont les troubles les plus observés (44).

k. Troubles cognitifs

Les modifications neuronales intervenant dans la matière grise sont à l'origine de troubles cognitifs. Les principaux troubles impactent la vitesse de performance cognitive, l'apprentissage et la mémorisation. Les fonctions exécutives (c'est-à-dire le processus cognitif permettant l'adaptation aux situations nouvelles et/ou complexes) et le traitement spatial et visuel sont également fréquemment touchés (45,46).

Les troubles cognitifs sont présents quelle que soit la forme de sclérose en plaques, mais la prévalence varie d'une forme à l'autre. En effet, ils concernent 30 à 45% des patients atteints de forme récurrente-rémittente (RR) et 50 à 75% des patients présentant une forme progressive secondaire (SP). La prévalence chez les patients souffrant d'une forme progressive primaire (PP) varie grandement (46).

l. Dysfonctions sexuelles

Les dysfonctions sexuelles sont cinq fois plus fréquentes chez les personnes atteintes de sclérose en plaques par rapport à la population générale.

La prévalence est différente selon le sexe : 40 à 80 % des femmes atteintes de sclérose en plaques présentent des troubles sexuels tandis que 50 à 90% des hommes atteints de la pathologie sont concernés par ces troubles. Chez les hommes, les dysfonctions rencontrées sont essentiellement des troubles de l'érection et de l'éjaculation. La diminution de la lubrification vaginale, la perturbation de l'érection clitoridienne et les douleurs durant les rapports sexuels sont les principaux troubles rencontrés par les femmes. Une diminution de la libido est rencontrée chez les deux sexes (47).

Bien qu'ils soient rarement évoqués, ces symptômes ont un impact important sur la vie sexuelle des patients et donc sur leur qualité de vie.

2. Symptômes moins fréquents

En sus des symptômes fréquemment rencontrés, d'autres symptômes, moins fréquents et variés, peuvent être rencontrés par les patients. Il s'agit des difficultés d'élocution, les tremblements, les problèmes d'ordre respiratoire.

Les sens peuvent être touchés : 25% des patients perdent le goût et 6% rencontrent une diminution de l'audition.

En plus de la perte de goût, les troubles de déglutition (difficultés à ingérer les solides ou liquides, raclements de gorge, sensation de nourriture bloquée dans la gorge, toux ou encore sensation d'étouffement) peuvent perturber la prise alimentaire. La prise en charge précoce de ces troubles est importante afin de prévenir les fausses routes.

Chez certains patients, des troubles respiratoires liés à la faiblesse musculaire respiratoire peuvent être rencontrés, provoquant ou aggravant un autre symptôme, la dysarthrie (difficulté d'élocution).

Des tremblements peuvent également se manifester (40).

VII. Diagnostic

Afin d'établir le diagnostic de scléroses en plaques, il existe plusieurs critères diagnostiques sur lesquels les praticiens peuvent se baser. Les plus communément utilisés sont les critères de McDonald (48).

1. Principe de base

Le diagnostic est basé à la fois sur la clinique, l'imagerie et l'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR). Il repose sur la mise en évidence de deux critères : la dissémination dans le temps (Dissemination In Time, DIT) et la dissémination dans l'espace (Dissemination In Space, DIS), déterminées grâce aux signes cliniques et à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (49). La dissémination dans le temps s'observe en suivant l'évolution des lésions au cours du temps. La dissémination spatiale est, quant à elle, mise en évidence en observant le nombre de lésions et les zones où elles apparaissent (20).

2. Critères de McDonald

Les critères de McDonald ont d'abord été mis au point en 2001 puis revus en 2005, 2010 et 2017 afin de tenir compte des évolutions technologiques (notamment en imagerie médicale) et d'améliorer l'application et l'utilisation de ces critères. Ces critères diagnostiques doivent uniquement être utilisés chez les patients présentant des symptômes typiques de scléroses en plaques et chez qui la pathologie est suspectée et non dans le but de différencier la sclérose en plaques d'autres maladies neurologiques (31). Les critères mis à jour en 2017 sont présentés dans le *Tableau 1*.

Tableau 1 : Critères de McDonald pour le diagnostic de la sclérose en plaques, 2017, d'après Thompson *et al.* (48)

Présentation clinique	Nombre de lésions avec preuve clinique objective	Données additionnelles nécessaires pour diagnostiquer une sclérose en plaques
≥ 2 poussées	≥ 2	Aucune
≥ 2 poussées	1	DIS démontrée par IRM ou clinique suite à une poussée supplémentaire affectant une nouvelle région du SNC
1 poussée	≥ 2	DIT démontrée par la clinique d'une poussée supplémentaire ou IRM ou présence de bandes oligoclonales
1 poussée	1	DIS démontrée par une poussée supplémentaire impliquant une nouvelle région du SNC ET DIT démontrée par la clinique d'une poussée supplémentaire ou IRM ou présence de bandes oligoclonales

a. Examens paracliniques

L'IRM est l'outil le plus sensible pour détecter la présence des lésions (Figure 12), c'est pourquoi la technique occupe aujourd'hui un rôle majeur dans l'établissement du diagnostic (50). Des recommandations quant à l'utilisation de l'IRM dans le cadre de la sclérose en plaques ont été publiées en 2015, 2016 et revues en 2021 (51).

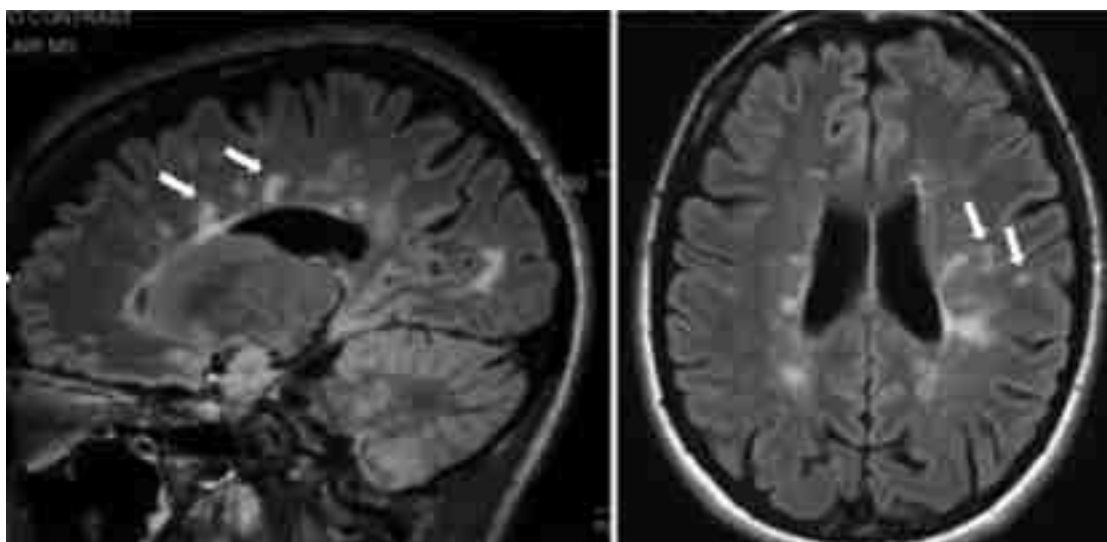


Figure 12 : IRM cérébrale en séquence FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) d'un patient atteint de SEP (52)

Les lésions cérébrales sont visibles (flèches blanches).

La recherche de bandes oligoclonales correspond à la recherche d'Ig G spécifiques dans le LCR par électrophorèse ou iso-focalisation sur gel d'agarose. La présence de bandes oligoclonales permet de mettre en évidence la synthèse d'immunoglobulines dans le SNC suite à l'activation du système immunitaire (53). Ces bandes sont rencontrées dans d'autres pathologies et ne sont pas spécifiques à la sclérose en plaques, d'où leur utilisation en tant que données additionnelles dans les critères de McDonald.

3. Syndrome radiologiquement isolé

Le syndrome radiologiquement isolé (RIS) correspond à la découverte, souvent fortuite, de lésions lors d'une IRM sans que le patient ne présente de signes cliniques au moment de la découverte des lésions. Environ un tiers des patients présentant un syndrome radiologiquement isolé déclare des symptômes de SEP dans les cinq années suivant la découverte des lésions (54).

4. Syndrome cliniquement isolé

Un syndrome cliniquement isolé (CIS) est un premier épisode de symptômes neurologiques évocateurs de la sclérose en plaques durant au moins 24 heures (55,56). Il s'agit souvent de la première manifestation de la pathologie.

5. Limites des critères diagnostiques

Bien que représentant un outil indispensable dans le diagnostic de la sclérose en plaques, les critères de McDonald présentent des limites pouvant mener à des erreurs de diagnostic.

La révision de 2017 intègre un certain nombre de recommandations visant à diminuer les risques de faux diagnostics, cependant les critères de McDonald doivent toujours être utilisés avec prudence et uniquement chez les patients présentant un syndrome démyélinisant typique (57).

VIII. Evaluation du handicap lié à la SEP

Afin de décrire la sévérité clinique de la pathologie et donc le handicap associé, il est possible d'utiliser des échelles. L'utilisation de ces échelles au cours du temps permet de renseigner sur la progression de la maladie. Ces échelles sont également utilisées dans le cadre des essais cliniques afin d'évaluer l'efficacité des traitements testés (58).

L'échelle la plus fréquemment utilisée est l'échelle Expanded Disability Status Scale (EDSS), mise au point par Kurtzke (59). Cette échelle, basée en partie sur l'examen neurologique, est composée de plusieurs niveaux allant de 0 (examen neurologique normal) à 10 (décès provoqué par la sclérose en plaques), séparés par des intervalles de 0,5 (Figure 13). L'échelle EDSS détaillée est disponible en annexe 1 à ce mémoire. Le calcul du score EDSS est basé d'une part sur l'évaluation des systèmes fonctionnels (ou SF) (fonction pyramidale, cérébelleuse, du tronc cérébral, sensorielle, vésicale et intestinale, cérébrale (mentale) et visuelle) et d'autre part sur les déplacements du patient (distance pouvant être parcourue, démarche, utilisation d'aides à la marche).

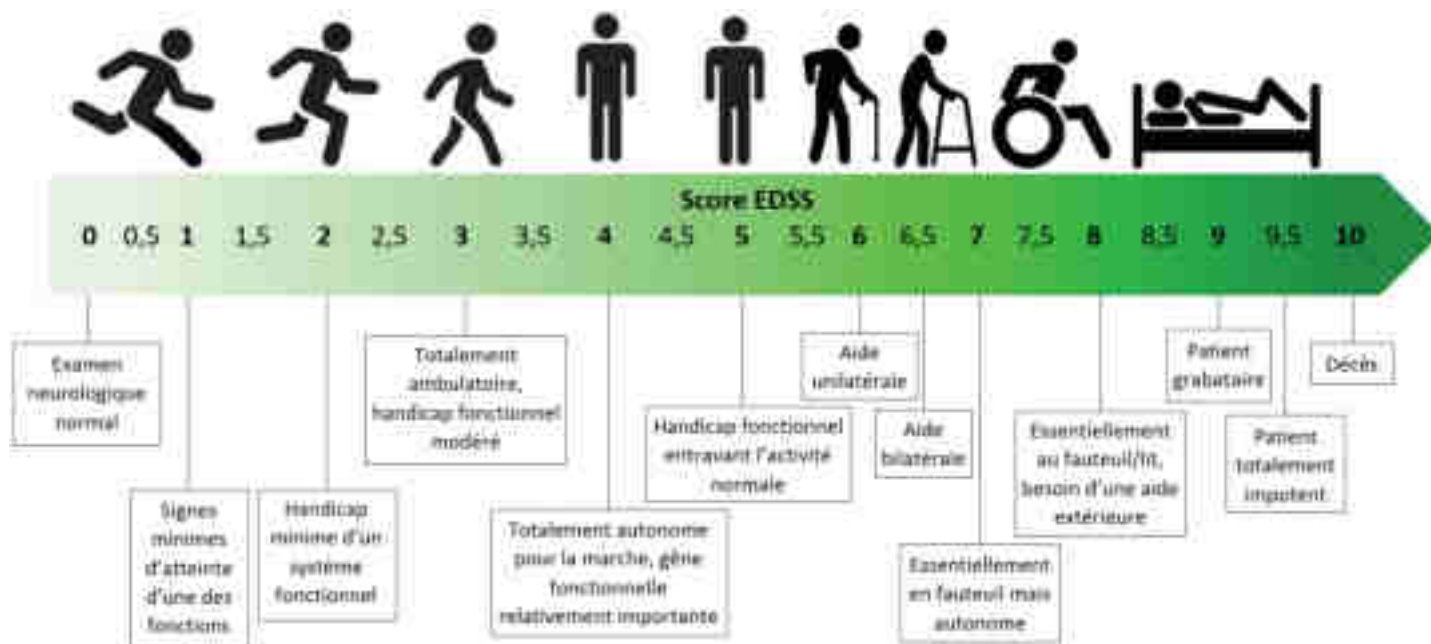


Figure 13 : Représentation schématique de l'échelle EDSS d'après Kurtzke (59)

IX. Principaux traitements

Il n'existe, pour le moment, aucun traitement curatif de la sclérose en plaques. Un certain nombre de traitements, visant notamment à diminuer la fréquence des poussées et la progression de la maladie, sont disponibles sur le marché. En complément, il est possible de mettre en place des traitements spécifiques de la poussée ainsi que des traitements symptomatiques, visant à soulager les manifestations cliniques de la pathologie.

1. Traitements de la poussée

a. Corticoïdes

Le principal traitement administré lors de la poussée consiste en l'administration de fortes doses de glucocorticoïdes (méthylprednisolone, MEDROL®, SOLUMEDROL®) pendant 3 à 5 jours afin de réduire l'inflammation, conduisant à une diminution de la durée et de l'intensité de la poussée (60). L'administration se fait le plus souvent par injection intraveineuse mais l'utilisation de la voie orale est également possible.

b. Echange plasmatique

L'échange plasmatique consiste à filtrer le plasma du patient et à en remplacer une partie par une solution d'albumine. Durant la filtration, les protéines ayant un poids moléculaire inférieur à 1 000 kDa sont évacuées tandis que les cellules sanguines sont préservées. L'intérêt de l'échange plasmatique dans le traitement de la poussée est l'élimination d'une grande partie des anticorps dirigés contre la gaine de myéline ainsi que des cytokines pro-inflammatoires. Ce traitement est préconisé en cas de poussées sévères et résistantes aux corticoïdes (61).

2. Traitements de fond

Les traitements utilisés en première intention sont les interférons β , l'acétate de glatiramère, le diméthyl fumarate et le tériflunomide. Les autres traitements cités ci-dessous sont utilisés en seconde intention. Tous ces traitements sont des DMD (disease modifying drugs), aussi appelés DMT (disease modifying therapy) excepté la mitoxantrone et la biotine. Les DMD ont pour objectif principal de diminuer l'activité de la pathologie.

a. Les interférons β

Autorisés en France dès 1995 (interféron β -1b recombinant, BETAFERON[®]), les interférons sont historiquement les premiers traitements de la sclérose en plaques. Leur administration se fait grâce à des injections sous-cutanées ou intra-musculaires.

Ils se déclinent en deux types : le premier est l'interféron β -1b (BETAFERON[®], EXTAVIA[®]), obtenu à partir de souches d'*Escherichia coli*, qui est non-glycosylé et qui présente des différences notables avec l'interféron β humain physiologique. Ces différences structurales peuvent mener à la production d'anticorps neutralisants par le patient traité, nécessitant ainsi l'augmentation des doses. Ce traitement est indiqué à la fois pour les formes rémittente-récurrentes et secondairement progressives.

Le deuxième type, l'interféron β -1a (AVONEX[®], REBIF[®]) est obtenu à partir de cellules ovariennes de hamster chinois et présente une séquence identique à celle de l'interféron β physiologique (30,62). L'usage d'une forme pegylée de l'interféron β -1a, le peginterféron β -1a (PLEGRIDY[®]), permet d'allonger la durée d'activité et donc de diminuer le nombre d'injections à réaliser (30). L'interféron β -1a est uniquement indiqué dans les formes rémittente-récurrentes.

Le mécanisme d'action exact de l'interféron β n'est pas connu, mais plusieurs phénomènes semblent expliquer ses activités immunomodulatrices et antiprolifératives. Tout d'abord, l'interféron β provoque une diminution de l'expression des protéines d'adhérence cellulaire, ce qui limite la pénétration des lymphocytes à travers la BHE. L'activation des récepteurs IFNAR 1 et 2 à la surface des cellules mène, d'une part, à la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires, permettant d'atténuer les phénomènes inflammatoires, et, d'autre part, à une expression moins importante du CMH à la surface des lymphocytes, réduisant leur activation (62).

La première étude, menée par The IFN- β Multiple Sclerosis Study Group, portant sur l'administration quotidienne de l'interféron β -1b chez des patients atteints de forme récurrente-rémittente, a montré que le traitement permet de prévenir la survenue des poussées. En effet, le taux de survenue des poussées était plus faible chez les patients traités par 8 MUI ou 1,6 MUI d'interféron que dans le groupe placebo : 0,84 contre 1,17 contre 1,27 (placebo contre 8 MUI : $p = 0,0001$; 1,6 MUI contre 8 MUI : $p = 0,0086$; 1,6 MUI contre placebo : $p = 0,01$) (63). De plus, l'utilisation de l'IRM durant l'étude a permis de démontrer qu'après 3 ans de traitement, le nombre de lésions rehaussées par le gadolinium était moins important chez les patients traités avec l'interféron : $1,8 \pm 0,4$ pour 1,6 MUI ; $2,0 \pm 0,7$ pour 8 MUI contre $4,9 \pm 1,3$ pour le placebo, $p = 0,0089$ (62).

Les principaux effets indésirables du traitement observés lors des études étaient: apparition de syndrome pseudo-grippal, fièvre, frissons et maux de tête, réactions au site d'injection, myalgie, dépression et augmentation des enzymes hépatiques.

b. L'acétate de glatiramère

L'acétate de glatiramère (COPAXONE®) est un peptide synthétique, constitué de quatre acides aminés, indiqué dans le traitement de fond des formes rémittentes de sclérose en plaques. Il est administré par voie sous cutanée, à raison d'une injection par jour.

L'acétate de glatiramère a été créé dans les années 1960 sous le nom de copolymer-1 afin d'imiter une protéine de la myéline. L'injection du copolymer-1 chez les animaux devait permettre d'induire l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE), modèle animal de la sclérose en plaques, à des fins de recherches. Cependant, l'injection du copolymer-1 a empêché le développement de l'EAE chez les animaux, en faisant un traitement potentiel de la sclérose en plaques (64).

Les effets du traitement sont une réduction de la survenue des poussées ainsi qu'un ralentissement de la progression du handicap (65). Cependant, son mécanisme d'action n'est actuellement pas totalement connu. Certains phénomènes, décrits ci-dessous, permettent d'expliquer les effets bénéfiques du traitement et ses propriétés immunomodulatrices.

Tout d'abord, l'acétate de glatiramère peut se lier au CMH II, où il entre en compétition avec les antigènes de la myéline, empêchant la réactivation des lymphocytes T dans le SNC.

Ensuite, le peptide interviendrait au niveau de la balance Th1/Th2 en privilégiant la différenciation en Th2. Les Th2 ont une action anti-inflammatoire grâce à la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires et une action neuroprotectrice grâce à la sécrétion de facteurs de croissance. Ce mécanisme mène à la diminution de la population de Th1, qui sécrètent des cytokines pro-inflammatoires à l'origine de l'inflammation. Le résultat global est donc une atténuation de l'inflammation (66).

L'étude BECOME, menée pendant 2 ans sur 75 patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittent ou de CIS, a comparé l'efficacité de l'acétate de glatiramère à celle de l'interféron β -1b grâce à des IRM réalisées chaque mois. Après analyse du nombre de lésions actives et du nombre de nouvelles lésions dans les deux groupes de patients, l'étude a conclu que les deux traitements présentent une efficacité similaire : le nombre moyen de lésions actives après la première année de traitement était de 0,63 dans le groupe interféron et de 0,58 dans le groupe acétate de glatiramère ($p = 0,58$). Le nombre médian de nouvelles lésions après 2 ans de traitement était de 0,46 pour le groupe interféron et de 0,23 pour le groupe acétate de glatiramère ($p = 0,13$) (67). L'étude REGARD, ayant pour but de comparer l'acétate de glatiramère et l'interféron β -1a, a présenté les mêmes conclusions (68).

Les principaux effets indésirables sont notamment des réactions au site d'injection, des nausées, des douleurs thoraciques et articulaires ainsi que des éruptions cutanées

c. Le diméthyl fumarate

Le diméthyl fumarate (TECFIDERA®) est un immunosuppresseur administré par voie orale utilisé dans le cadre des scléroses en plaques récurrentes-rémittentes.

Son mécanisme d'action n'a pas été déterminé en totalité. Cependant, le diméthyl fumarate provoque une modification de la population lymphocytaire en faveur d'un phénotype anti-inflammatoire. Il inhibe également la prolifération des lymphocytes T et des cellules présentatrices d'antigène. De plus, le diméthyl fumarate présente un effet neuroprotecteur, dû à la baisse de l'expression des protéines d'adhésion cellulaire, ce qui empêche la migration des cellules à travers la BHE (69).

Les études DEFINE et CONFIRM ont montré qu'après 2 ans de traitement, le diméthyl fumarate a permis de diminuer le taux annuel de poussées par rapport au placebo (diminution de 53% ($p < 0,001$) pour DEFINE, diminution de 44% ($p < 0,001$) pour CONFIRM). Les patients traités ont également présenté moins de nouvelles lésions hyperintenses en T2 à l'IRM que les patients du groupe placebo : DEFINE : 2,6 pour le diméthyl fumarate et 17,0 pour le placebo, $p < 0,0001$, CONFIRM : 5,1 pour le diméthyl fumarate et 17,4 pour le placebo, $p < 0,0001$ (69).

Les principaux effets indésirables apparus lors des études étaient des rougeissements, des nausées, des douleurs abdominales, des diarrhées ainsi que des lymphopénies et leucopénies.

d. Le tériflunomide

Le tériflunomide (AUBAGIO®), est un traitement immunosuppresseur oral indiqué dans les formes récurrentes-rémittentes.

Le tériflunomide se lie à l'enzyme mitochondriale dihydroorotate déhydrogénase, provoquant une inhibition de la synthèse *de novo* des pyrimidines. La prolifération des lymphocytes B et T activés,

nécessitant une synthèse *de novo* de pyrimidines, est stoppée, réduisant le nombre de lymphocytes entrant dans le SNC (70).

L'administration orale de tériflunomide réduit le taux de poussées, l'apparition et la progression des lésions et diminue la progression du handicap.

Ces effets ont été démontrés par les études cliniques TEMSO et TOWER, menées chez des patients atteints de sclérose en plaques récurrente.

Les deux études ont consisté à administrer soit du tériflunomide à raison de 7 ou 14 mg par jour, soit un placebo. Dans l'étude TEMSO, le taux annuel de poussées était de 0,37 avec le tériflunomide 14 mg contre 0,54 dans le groupe placebo, $p < 0,001$. L'étude TOWER a présenté des résultats très proches (0,32 tériflunomide 14 mg ; 0,50 placebo, $p < 0,0001$), montrant l'impact positif du traitement sur le taux de poussées. Après 3 mois de traitement, la progression du handicap a diminué pour les patients traités par tériflunomide dans les deux études (TEMSO : 20,2 % de patients ont présenté une progression du handicap avec le tériflunomide 14 mg contre 27,3 % avec placebo soit une réduction relative de 29,8%, $p = 0,03$, TOWER : 15,8 % avec tériflunomide 14 mg contre 19,7 % avec placebo). L'étude TEMSO a également étudié certains critères IRM : après 108 semaines de traitement, le volume total des lésions a été réduit de 67,4 % ($p < 0,001$) dans le groupe tériflunomide 14 mg par rapport au groupe placebo (71,72).

Les effets indésirables les plus rapportés étaient des céphalées, des nausées, des diarrhées, une augmentation des enzymes hépatiques (alanine aminotransférase) ainsi qu'une alopécie.

Le tériflunomide est un traitement utilisé dans le cadre de scléroses en plaques pédiatriques étant donné qu'il est indiqué chez les enfants à partir de 10 ans.

e. Le fingolimod

Le fingolimod (GILENYA®), indiqué dans les formes récurrentes-rémittentes, a été découvert en 1994. Il s'agit d'un analogue de la sphingosine dérivé de la myriocine, un métabolite fongique produit par *Isaria sinclairii*.

Le fingolimod agit comme un antagoniste du récepteur S1PR₁, exprimé à la surface des lymphocytes et régulant leur sortie des organes lymphatiques pour rejoindre la circulation lymphatique. Le fingolimod empêche donc l'entrée des lymphocytes dans la circulation.

Le récepteur S1PR₁ est également exprimé par les cellules du SNC : neurones, oligodendrocytes, astrocytes et microglie. Le fingolimod étant lipophile, il traverse facilement la BHE et exerce son action sur les cellules du SNC, provoquant notamment une diminution de la démyélinisation et de la perte axonale (73).

En raison de son manque de sélectivité, le fingolimod est responsable d'effets indésirables cardiaques : bradycardie et bloc atrio-ventriculaire. Le développement d'analogues de la sphingosine plus sélectifs permet de limiter les effets indésirables, par exemple le ponésimod (PONVORY®), disponible en France depuis 2021 (74).

L'étude FREEDOMS, menée pendant 24 mois chez des patients atteints de forme récurrente-rémittente a montré que l'administration orale quotidienne de fingolimod permet de diminuer le taux annualisé de poussées par rapport au placebo (0,18 pour 0,5 mg, 0,16 pour 1,25 mg et 0,40 pour le placebo, $p < 0,001$ soit une diminution relative de 54% pour un dosage de 0,5 mg de fingolimod et de 60% pour 1,25 mg). Le risque progression du handicap a également été diminué par le traitement (hasard ratio de 0,68 pour le fingolimod 1,25 mg par rapport au placebo, $p = 0,02$ et de 0,70 pour le fingolimod 0,5 mg par rapport au placebo, $p = 0,02$) (75).

f. La mitoxantrone

La mitoxantrone (NOVANTRONE®) est une anthracycline également utilisée dans la prise en charge de certains cancers. L'inhibition de la topoisomérase II par la mitoxantrone, mène à l'interruption de la synthèse d'ADN (acide désoxyribonucléique) et donc à la mort cellulaire. La mitoxantrone a un effet immunosuppresseur puisqu'elle élimine un grand nombre de cellules immunitaires (Lymphocytes B et T, macrophages), aboutissant à une diminution de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par ces cellules (30).

En raison de ses effets indésirables potentiellement graves (cardiotoxicité, infections, aplasie médullaire, granulopénie...), son indication est limitée par l'HAS au traitement des patients atteints de sclérose en plaques récurrente et en impasse thérapeutique (76).

La spécialité ELSEP®, contenant de la mitoxantrone, n'est plus commercialisée depuis 2021.

g. La cladribine

La cladribine (MAVENCLAD®) est un analogue de l'adénosine. La transformation de la cladribine en sa forme active, la 2-chlorodésoxyadénosine triphosphate (Cd-ATP), se produit dans les cellules présentant une forte activité de la déoxycytidine kinase (CDK) et une faible activité de la 5'-nucléosidase (5'NTase), comme les lymphocytes. L'accumulation du métabolite actif dans les lymphocytes conduit à l'interruption de la synthèse et de la réparation de l'ADN, à un arrêt du métabolisme cellulaire et donc à l'apoptose (77). Le traitement par cladribine provoque une déplétion en lymphocytes B CD19⁺ et lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺.

Le traitement, administré par voie orale, est indiqué dans les formes très actives de sclérose en plaques récurrente. L'étude CLARITY, qui a consisté à administrer soit 3,5 ou 5,25 mg par kilogramme de poids corporel de cladribine, soit un placebo à des patients atteint de forme rémittente-récurrente

pendant 96 semaines, a notamment mis en évidence une diminution du taux annualisé de poussées chez les patients traités par cladribine par rapport au groupe placebo (diminution de 57,6 % pour 3,5 mg et 54,5 % pour 5,25 mg, $p < 0,001$) (77).

h. Les anticorps monoclonaux

Les anticorps sont de plus en plus utilisés en thérapeutique. Il existe différents types d'anticorps monoclonaux thérapeutiques, déterminés par leur mode de production et leur structure (Figure 14).



Figure 14 : Les différents types d'anticorps utilisés en thérapeutique (78)

Les anticorps murins, chimériques et humanisés possédant une partie plus ou moins grande issue de la souris (100% si murin, 25 % si chimérique et 10 si humanisé), il est fréquent que l'organisme hôte assimile ces anticorps à du non-soi et produise des anticorps dirigés contre ces derniers, diminuant ainsi l'efficacité du traitement. De plus, les anticorps murins sont davantage immunogènes et présentent une efficacité et une demi-vie moindres par rapport aux anticorps humains.

i. Natalizumab

Le natalizumab (TYSABRI®) est un anticorps monoclonal humanisé indiqué dans le traitement des scléroses en plaques de forme récurrente-rémittente et très actives. Son mécanisme d'action repose sur la liaison de l'anticorps aux intégrines $\alpha 4\beta 1$ et $\alpha 4\beta 7$, exprimées à la surface des lymphocytes. La liaison de l'anticorps va bloquer l'interaction entre les intégrines et leurs récepteurs, dont fait partie VCAM-1, récepteur d' $\alpha 4\beta 1$ (79). Ce phénomène va mener à l'inhibition de la migration des lymphocytes à travers la BHE, diminuant ainsi le nombre de lymphocytes dans le SNC et limitant donc l'apparition de lésions et de l'inflammation.

L'efficacité du natalizumab a été démontrée par l'étude AFFIRM, dont le principe a été d'administrer, par voie intraveineuse, soit 300 mg de natalizumab soit un placebo à 942 patients atteints de sclérose en plaques rémittente durant deux ans. A l'issue de l'étude, le taux annualisé de poussée était plus faible dans le groupe natalizumab par rapport au groupe placebo (0,230 contre 0,73 ; $p < 0,001$). Le risque de progression du handicap a été diminué de 42 % après deux ans pour les patients traités par natalizumab par rapport à ceux recevant le placebo ($p < 0,001$) (80).

Les principaux effets indésirables observés étaient des réactions liées à la perfusion, des nausées, de la fatigue, des vertiges et céphalées ainsi que des douleurs articulaires.

ii. Anti-CD20 : Rituximab, Ocrelizumab et Ofatumumab

ii.a Rituximab

Le rituximab (MABTHERA® et ses biosimilaires RIXATHON® et TRUXIMA®) est un anticorps monoclonal chimérique utilisé dans le traitement des formes rémittentes et progressives primaires malgré l'absence d'AMM pour le traitement de la sclérose en plaques (81). Le mécanisme d'action du rituximab repose sur la déplétion en lymphocytes B provoquée par la liaison de l'anticorps à l'antigène CD-20 présent à la surface de certains lymphocytes B.

L'étude HERMES, menée chez 104 patients atteints de forme récurrente-rémittente durant 48 semaines a permis de démontrer l'efficacité du rituximab vis-à-vis de cette forme de la pathologie. Pour ce faire, certains patients ont reçu une administration intraveineuse unique de 1000 mg de rituximab ou de placebo aux jours 1 et 15 de l'étude. Après 24 semaines d'étude, la proportion de patients ayant présenté des poussées est diminuée dans le groupe rituximab par rapport au placebo (14,5 % contre 34,3 %, $p = 0,02$), et ce également à la semaine 48 (20,3 % contre 40,0 %, $p = 0,04$). L'administration de rituximab a également permis de diminuer de 91% le nombre de lésions rehaussées par le gadolinium par rapport au placebo après 48 semaines d'étude ($p < 0,001$) (81,82).

L'étude OLYMPUS a consisté à administrer soit 1000 mg de rituximab soit un placebo durant 96 semaines à raison de deux perfusions intraveineuses à deux semaines d'intervalle toutes les 24 semaines à des patients atteints de forme progressive primaire. Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence une amélioration de la progression du handicap grâce au rituximab mais elle a permis de montrer que le traitement par rituximab permet de limiter l'augmentation des lésions T2 après 96 semaines par rapport au placebo (augmentation du volume : + 302,0 mm³ avec rituximab, + 809,5 mm³ avec placebo, $p < 0,001$) (81,82).

Les principaux effets indésirables mis en évidence ont été des réactions liées à l'injection ainsi qu'une susceptibilité augmentée aux infections

ii.b Ocrelizumab

L'ocrelizumab (OCREVUS®) est un anticorps monoclonal humanisé indiqué dans les formes récurrentes et progressives primaires de sclérose en plaques. Son administration se fait par voie intraveineuse. Le mécanisme d'action de l'ocrelizumab est identique à celui du rituximab.

L'efficacité de l'ocrelizumab dans le traitement des formes récurrentes a été évaluée lors des études OPERA I et II, au cours desquelles les patients recevaient soit 600 mg d'ocrelizumab tous les 6 mois, soit 44 µg d'interféron β-1a à raison de trois injections sous-cutanées par semaine et ce pendant 2 ans. Dans les deux études, le traitement par ocrelizumab a permis de diminuer le taux annualisé de poussées de 46% et 47% respectivement pour OPERA I et II par rapport au traitement par interféron β-

1a ($p < 0,0001$). La progression confirmée du handicap à 24 semaines était moins importante dans le groupe ocrelizumab : réduction du risque de progression du handicap de 43% pour OPERA I ($p = 0,0278$) et de 37 % pour OPERA II ($p = 0,0370$) par rapport à l'interféron.

Les critères d'évaluation IRM ont également montré une réduction relative du nombre de lésions. Le traitement par ocrelizumab a permis une réduction de 94% (OPERA I) et 95% (OPERA II) du nombre moyen de lésions T1 rehaussées par le gadolinium ($p < 0,0001$) ainsi qu'une réduction de 77% (OPERA I) et 83% (OPERA II) du nombre moyen de nouvelles lésions ou lésions élargies hyperintenses en T2 ($p < 0,0001$) (83).

L'étude ORATORIO a, quant à elle, démontré l'efficacité de l'ocrelizumab dans le traitement des formes progressives primaires. Au cours de l'étude, les patients ont reçu soit 600 mg d'ocrelizumab tous les 6 mois, soit un placebo. La durée de l'étude était pilotée par les événements, la durée minimum était de 120 semaines, le suivi médian enregistré est de 3 ans pour le groupe ocrelizumab et de 2,8 ans pour le groupe placebo. Après 24 semaines, l'ocrelizumab a permis de réduire le risque de progression confirmée du handicap de 25 % par rapport au placebo ($p = 0,0365$). Le nombre moyen de nouvelles lésions ou lésions élargies hyperintenses en T2 entre le moment d'entrée dans l'étude et la semaine 120 était plus faible dans le groupe ocrelizumab que dans le groupe placebo (0,31 contre 3,88, $p < 0,001$) (84).

Les principaux effets indésirables observés lors des études étaient des réactions associées à la perfusion, une diminution du taux sanguin d'Ig M et des infections des voies respiratoires supérieures et rhinopharyngites.

ii.c Ofatumumab

L'ofatumumab (KESIMPTA[®]) est également un anticorps monoclonal anti CD-20 indiqué dans le traitement des formes récurrentes de sclérose en plaques. Ce traitement est abordé en détail dans le chapitre 2 de ce mémoire.

i. Les autres traitements

i. Alemtuzumab

L'alemtuzumab (LEMTRADA[®]) est un anticorps monoclonal qui se lie à la glycoprotéine CD52, exprimée notamment à la surface des lymphocytes B et T. La liaison de l'alemtuzumab au CD52 des lymphocytes va mener à leur destruction via plusieurs mécanismes : la cytotoxicité médiée par les anticorps, l'activation du complément et l'apoptose (85).

Le traitement, administré par voie intraveineuse, était indiqué dans les formes rémittente-récurrentes de sclérose en plaques. L'alemtuzumab a fait l'objet de restrictions d'utilisation depuis 2019 en France en raison de réactions indésirables graves : hépatite auto-immune, hémophilie A, lymphohistiocytose

hémophagocytaire (LHH) et complications cardiovasculaires graves. Il n'est actuellement plus commercialisé en France depuis 2020 (86,87).

ii. Biotine

La biotine (QIZENDAY®) ou vitamine B8 était administrée par voie orale aux patients atteints de sclérose en plaques progressives primaires et secondaires. La biotine active l'acetyl-CoA carboxylase, la 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase, la propionyl-CoA carboxylase et la pyruvate carboxylase, augmentant la synthèse et la réparation de la myéline et augmentant la synthèse d'adénosine triphosphate (ATP), ce qui prévient la neurodégénération (88). Le traitement disposait d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de 2016 à 2020, stoppée en raison du manque d'efficacité de la biotine.

j. Stratégies thérapeutiques

Le nombre de possibilités de traitement étant important, des recommandations européennes et américaines ont été émises afin d'optimiser les stratégies thérapeutiques pour chaque forme de la pathologie (89,90). Afin de nuancer les recommandations européennes, la société allemande de neurologie a publié ses propres recommandations (91).

Des recommandations anglaises ont également été publiées en 2014 mises à jour en 2019 puis en 2022 par le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) mais ne seront pas détaillées dans ce mémoire (92).

i. Recommandations européennes

Les recommandations européennes ont été émises en 2017 par l'ECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) et l'EAN (European Academy of Neurology). Le but est d'aider les professionnels dans le choix du traitement parmi ceux approuvés par l'EMA (European Medicine Agency).

Le résumé de ces recommandations figure dans le tableau 2, excepté les recommandations concernant le changement de traitement qui seront traitées ultérieurement.

Tableau 2 : Résumé des recommandations européennes de traitement de la sclérose en plaques émises par l'ECTRIMS et l'EAN (89)

Catégorie	Recommandations ECTRIMS/EAN
Instauration du traitement	Prescription des DMD uniquement par les infrastructures pouvant assurer un suivi adéquat des patients, une évaluation complète de leur situation clinique et pouvant détecter et traiter rapidement les effets secondaires
	Consultation du RCP (résumé des caractéristiques du produit) pour obtenir des informations concernant le dosage, les précautions d'emploi, les contre-indications et la surveillance des effets secondaires potentiels

Catégorie	Recommandations ECTRIMS/EAN
Patients présentant un syndrome cliniquement isolé accompagné d'une IRM anormale avec des lésions typiques de la SEP mais qui ne complète pas les critères diagnostics de la SEP	Prescription d'interféron ou d'acétate de glatiramère
Patients atteints de forme récurrente-rémittente active (poussées sur le plan clinique ou activité à l'IRM) et de CIS complétant les critères diagnostics de la SEP	<p>Traitement précoce par DMD</p> <p>Forme récurrente-rémittente active : le choix du DMD dépend des facteurs suivants, qui seront discutés avec le patient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Profil et comorbidités du patient, - Activité de la pathologie, - Sécurité du traitement, - Accessibilité du traitement
Patients atteints de forme progressive primaire	Traitement par ocrelizumab
Patients atteints de forme progressive secondaire active	Traitement par interféron β -1a ou -1b. Discuter de l'efficacité, la sécurité et la tolérance avec le patient
	Traitement par mitoxantrone. Discuter de l'efficacité, et surtout la sécurité et la tolérance avec le patient
	Traitement par ocrelizumab ou cladribine
Surveillance du traitement	Evaluation de l'évolution de la maladie chez les patients traités : combinaison de l'examen clinique et de l'IRM
	Suivi de la réponse au traitement par DMD : réaliser une IRM servant de référence dans les 6 mois après l'initiation du traitement et réaliser des comparaisons avec une IRM réalisée au moins 12 mois après le début du traitement. Le délai entre les IRM doit être adapté en tenant compte du mécanisme d'action du traitement (vitesse d'action) et de l'activité de la maladie.
	<p>Suivi de la réponse au traitement par DMD : le suivi des nouvelles lésions ou de l'évolution des lésions existantes en T2 est la méthode de choix suivi de l'observations des lésions rehaussées par le gadolinium</p> <p>L'évaluation de ces paramètres requiert des IRM standardisés et de grande qualité et une interprétation par des personnes qualifiées et ayant de bonnes connaissances de la pathologie</p>
Grossesse	Informers les femmes en âge de procréer que les DMD ne sont pas recommandés au cours de la grossesse, excepté l'acétate de glatiramère
	Femmes désirant une grossesse : si le risque de réactivation est important, il est possible d'utiliser les interférons ou l'acétate de glatiramère jusqu'à ce que la grossesse soit confirmée. Dans certains cas particuliers, il est possible de continuer ce traitement pendant la grossesse.
	<p>Femmes présentant une maladie dont l'activité est importante et persistante : il est conseillé de retarder la grossesse</p> <p>Si cela n'est pas possible, un traitement par natalizumab peut être envisagé durant la grossesse après discussion des risques</p> <p>Grossesse planifiée et maladie très active : l'alemtuzumab peut être une alternative thérapeutique à condition qu'un intervalle de 4 mois soit respecté entre la dernière perfusion et la conception</p>

ii. Recommandations de la DGN à la suite des recommandations européennes

En 2021, la DGN (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, société allemande de neurologie) a émis ses propres recommandations de prise en charge afin de compléter ou corriger certaines des recommandations européennes (91).

Tout d'abord, les recommandations de la DGN proposent de ne pas instaurer de traitement chez tous les patients présentant un CIS : si, d'après la présentation initiale ou l'évolution temporelle ainsi que d'autres paramètres, l'évolution semble bénigne, le traitement peut être évité après discussion avec le patient et à condition d'un suivi rapproché.

Ensuite, la DGN propose une classification des DMD en trois catégories en fonction de leur efficacité, évaluée selon leur capacité à diminuer l'inflammation (taux de poussées, activité à l'IRM, progression de la pathologie liée aux poussées) (Figure 15). Le but de cette classification est d'aider les praticiens à choisir le traitement adéquat en fonction de l'activité de la pathologie. La catégorie 1 comprend les traitements dont la diminution relative du taux de poussées est de 30 à 50 % par rapport au placebo, la catégorie 2 de 50 à 60 % et la catégorie 3 supérieure à 60 % ou plus de 40 % par rapport à un traitement de la catégorie 1. Les recommandations incluent également les critères à remplir pour pouvoir considérer la pathologie comme probablement très active et donc adapter le traitement.

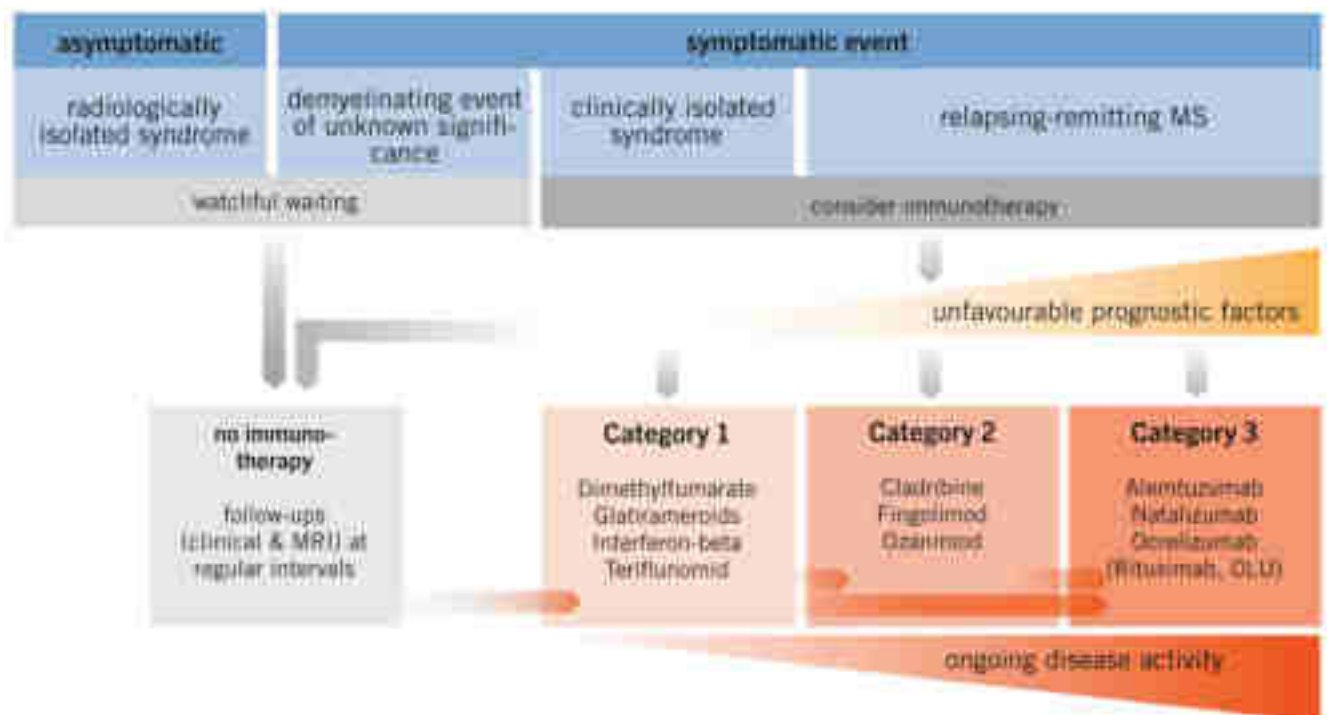


Figure 15 : Schéma résumant les recommandations de traitement émises par la DGN (91)

Contrairement aux recommandations européennes, les recommandations de la DGN proposent l'arrêt du traitement dans certains cas précis (faible activité avant initiation du traitement, traitement par un médicament de la catégorie 1 depuis au moins 5 ans et désir du patient de stopper le traitement).

Enfin, les recommandations de la DGN incluent l'utilisation de traitements hors des indications prévues dans l'AMM (off-label use, OLU sur la figure 15). L'utilisation hors AMM est recommandée dans un certain nombre de situations telles que l'indisponibilité du traitement disposant de l'AMM pour l'indication prévue ou encore la similitude entre traitements (ocrelizumab et rituximab par exemple).

iii. Recommandations américaines

En 2018, l'américan academy of neurology (AAN) a publié des recommandations visant à optimiser les traitements par DMD (90). Ces recommandations sont résumées dans le tableau 3. Les recommandations quant au changement de traitement sont traitées dans la partie suivante. En sus de ces recommandations, l'AAN a émis des recommandations quant à la vaccination, la gestion des troubles psychiatriques et au recours aux médecines complémentaires et alternatives pour les patients atteints de sclérose en plaques.

Tableau 3 : Résumé des recommandations américaines émises par l'AAN concernant l'utilisation des DMT chez adultes atteints de sclérose en plaques (89)

Catégorie	Recommandations AAN
Initiation du traitement	Les praticiens devraient conseiller les patients récemment diagnostiqués sur les options de traitement avec les DMT lors d'une visite dédiée
	Les praticiens doivent tenir compte des préférences du patient en termes de sécurité, voie d'administration, mode de vie, coût, efficacité, effets indésirables et de tolérance lors du choix du traitement.
	Les praticiens doivent engager un dialogue avec les patients concernant les décisions à prendre en matière de traitement au long de l'évolution de la maladie
	Les praticiens doivent informer les patients que les DMT sont prescrits dans le but de réduire les poussées et les nouvelles lésions et non pour réduire les symptômes de la pathologie
	Les praticiens doivent conseiller à leurs patients de les informer en cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes
	Les praticiens doivent évaluer la volonté ou la réticence des patients à débiter un traitement par DMT et les informer de l'importance du traitement
	Les praticiens doivent conseiller les patients quant aux comportements à tenir lors du traitement, les interactions potentielles et les incompatibilités avec certaines pathologies ou états physiologiques
	Les praticiens doivent évaluer les obstacles pouvant empêcher l'adhérence au traitement
	Les praticiens doivent informer les patients quant à l'importance de l'adhérence au traitement
	Les praticiens peuvent orienter les patients vers des programmes de soutien

Catégorie	Recommandations AAN
Patients présentant un CIS avec au moins 2 lésions caractéristiques de la SEP	Discuter des bénéfices et risques du traitement avec le patient Prescription d'un DMT si le patient y est ouvert
Patients présentant un CIS ou une forme récurrente, non traités par DMT, pas de poussée dans les deux dernières années et absence de nouvelles lésions à l'IRM	Suivi par imagerie au moins une fois par an durant les 5 premières années et suivi rapproché plutôt que d'initier un traitement par DMT
Forme récurrente avec poussées récentes ou activité à l'IRM	Traitement par DMT Si accès aux DMT impossible : traitement par cladribine ou azathioprine (non autorisée par l'EMA dans le cadre de la sclérose en plaques)
Suivi du traitement	Surveillance de l'observance, la tolérance, la survenue d'effets indésirables, la sécurité et l'efficacité du traitement par DMT
	Les praticiens doivent assurer un suivi annuel ou conforme aux stratégies d'évaluation et de maîtrise des risques spécifiques au traitement
Reproduction	Les praticiens doivent se tenir informés des projets de grossesse des patientes en âge procréer, les conseiller sur les risques liés au traitement et leur proposer un moyen de contraception lors du traitement par DMT
	Les praticiens doivent tenir compte des projets de procréations des hommes lors de l'initiation d'un traitement à base de tériflunomide ou cyclophosphamide (non autorisé par l'EMA dans le cadre de la sclérose en plaques)
Mitoxantrone	En raison des effets indésirables sévères, la mitoxantrone ne doit pas être prescrite sauf dans les cas où les bénéfices potentiels du traitement sont supérieurs aux risques encourus
Formes très actives	Prescription d'alemtuzumab, fingolimod ou natalizumab
Formes primaires progressives	Prescription d'ocrelizumab sauf si les risques sont supérieurs aux bénéfices

iv. Modification du traitement

Plusieurs recommandations ont été émises concernant le changement et l'arrêt des traitements. En complément des recommandations européennes (Tableau 4), et américaines (Tableau 5), la société francophone de la sclérose en plaques (SF-SEP) a émis ses propres recommandations (Figure 15) (93).

Tableau 4 : Recommandations européennes de modification du traitement (89)

Catégorie	Recommandations ECTRIMS/EAN
Arrêt/modification du traitement	Si traitement de haute efficacité stoppé, il est conseillé de prescrire un autre traitement de haute efficacité en tenant compte des facteurs suivants : - Activité de la maladie : plus la maladie est active, plus vite il faut commencer le nouveau traitement - Demi-vie et activité biologique du traitement précédent - Risque de réactivation de la maladie ou de rebond
	Prendre en compte la possibilité de réactivation de la maladie ou d'effet rebond lorsque le traitement est stoppé (natalizumab en particulier)
Poursuite du traitement	Envisager la poursuite du DMD si le patient est stable (clinique + IRM) et ne présente pas de problèmes d'efficacité ou de tolérance

Tableau 5 : Résumé des recommandations américaines de modification du traitement (90)

Catégorie	Recommandations AAN
Activité de la maladie	Les praticiens doivent surveiller l'activité de la maladie à l'IRM dès les premiers signes cliniques pour détecter la formation de nouvelles lésions et aider les décisions thérapeutiques pour les patients traités par DMT
	Ne pas oublier que les poussées ou l'apparition de nouvelles lésions à l'IRM peuvent survenir après l'initiation du traitement par DMT et avant que celui-ci soit efficace
Passage d'un DMT à un autre	Passage d'un DMT à un autre pour les patients observants qui prennent leur traitement depuis assez longtemps pour qu'il soit efficace et qui présentent au moins une poussée/au moins deux nouvelles lésions/ aggravation du handicap sur une période d'utilisation d'1 an
	Passage à un autre DMT : évaluer l'activité de la maladie, l'adhérence au traitement, les effets indésirables possibles et le mécanisme d'action
Injectables	Si lassitude vis-à-vis des DMT injectables, discuter du changement pour un DMT par voie orale
Effets indésirables	Les praticiens doivent se tenir au courant des effets indésirables rencontrés par leurs patients et essayer de les gérer. Si les effets indésirables influent négativement sur l'observance, proposer un changement de traitement
Perturbations des bilans biologiques	Les praticiens doivent surveiller les perturbations éventuelles des bilans biologiques. Si ces anomalies persistent, réduire le dosage ou la fréquence d'administration du traitement
Développement de tumeurs	Les praticiens doivent informer les patients que les nouveaux DMT n'ont pas de données de sécurité à long terme et présentent un risque inconnu de développement de tumeurs malignes et d'infection
	Si un patient développe une tumeur durant le traitement, un changement de traitement doit lui être proposé en particulier s'il est traité par fingolimod, tériflunomide, alemtuzumab ou diméthyl fumarate
Natalizumab	La production d'anticorps neutralisants du natalizumab doit être vérifiée avant la prochaine injection chez les patients présentant des réactions liées à l'injection ou une réactivation de la pathologie. Si des anticorps neutralisants sont présents, changer de traitement.
	Informer les patients souhaitant arrêter le natalizumab qu'il existe un risque augmenté de poussée ou d'activité à l'IRM durant les 6 mois suivant l'arrêt. Pour diminuer ce risque, il est possible d'initier un traitement par fingolimod après 8 à 12 semaines.
Arrêt des DMT	Patients stables sous DMT et souhaitant l'arrêter : informer sur la nécessité de poursuivre le traitement et réévaluer périodiquement le désir d'arrêt du traitement

Catégorie	Recommandations AAN
Forme progressive secondaire avancée	Evaluation de la probabilité de survenue d'une poussée en tenant compte de l'âge, durée de la maladie, antécédents et activité à l'IRM. Si probabilité faible et EDSS > 7 depuis au moins 2 ans : arrêt du traitement par DMT
CIS	Comparer les risques liés d'une part à la poursuite du DMT et d'autre part à l'arrêt du DMT pour les patients présentant un CIS mais donc la sclérose en plaques n'a pas été diagnostiquée

Ces recommandations portent principalement sur la surveillance du traitement et le moment d'en changer.

En 2021, la SF-SEP a publié ses propres recommandations, prenant en compte les temps à respecter entre deux DMT afin de diminuer le risque d'effets indésirables dus aux effets cumulatifs et le risque infectieux causé par la déplétion en lymphocytes induites par certains traitements. Ces recommandations, basées sur les expériences des spécialistes, sont accompagnées d'une représentation graphique, permettant une meilleure compréhension d'ensemble (Figure 16) (93).

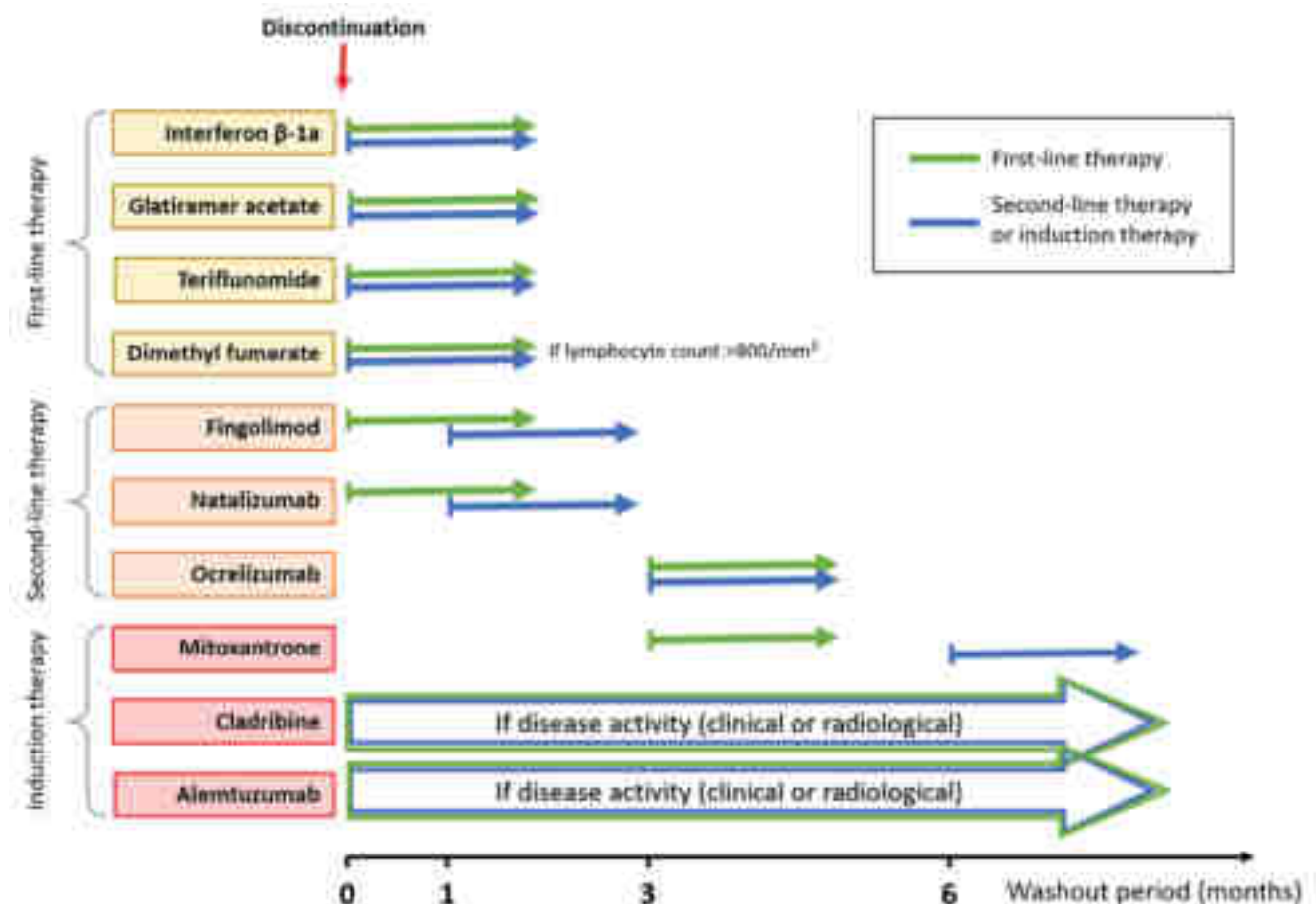


Figure 16 : Représentation graphique des recommandations de la SF-SEP pour le changement de traitement (93)

Pour chaque traitement représenté ci-dessus et classé selon sa place dans la prise en charge thérapeutique (première ligne, seconde ligne, traitement d'induction), des flèches permettent de connaître le délai d'attente en mois à respecter avant d'instaurer un traitement de première ligne (flèche verte) ou de seconde ligne ou d'induction (flèche bleue) après l'arrêt de ce traitement.

Les éventuelles conditions supplémentaires à remplir sont également renseignées : après un traitement par cladribine ou alemtuzumab un traitement de première ou seconde ligne ou d'induction peut être débuté dès lors que l'activité clinique ou à l'IRM reprend, après traitement par diméthyl fumarate il est recommandé d'attendre que le nombre de lymphocytes soit au moins de $800/\text{mm}^3$ pour commencer un nouveau traitement.

3. Traitements symptomatiques

En complément des traitements de fond, des traitements supplémentaires sont souvent nécessaires afin d'agir sur les symptômes de la sclérose en plaques. Les symptômes impactant la qualité de vie des patients de manière importante, leur bonne maîtrise est donc primordiale.

Les douleurs rencontrées par les patients atteints de sclérose en plaques sont de différents types (94). Parmi ces douleurs, les douleurs neuropathiques sont très fréquemment rencontrées. Elles peuvent être traitées par des antidépresseurs tricycliques tels que l'amitriptyline (LAROXYL[®]), l'imipramine (TOFRANIL[®]) ou la clomipramine (ANAFRANIL[®]), ou bien des antiépileptiques de la famille des gabapentinoïdes : gabapentine (NEURONTIN[®]) ou prégabaline (LYRICA[®]) (36). Les patients souffrent également de douleurs liées à la spasticité.

La spasticité est un symptôme douloureux et handicapant résultant de l'endommagement des neurones moteurs. Elle se traduit par une tonicité musculaire accrue. Le traitement de la spasticité repose sur l'administration de myorelaxants par voie orale ou intraveineuse. Le baclofène (LIORESAL[®]) est un analogue de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) qui traverse la BHE et se lie aux récepteurs GABAergiques pré- et post-synaptiques des neurones moteurs, entraînant la diminution de leur activité et donc une myorelaxation (95).

Le dantrolène (DANTRIUM[®]) est également indiqué dans le traitement de la spasticité. Il intervient dans les cellules musculaires, au niveau du réticulum sarcoplasmique, où il pourrait inhiber la libération de calcium, empêchant la contraction musculaire.

La fampridine (FAMPYRA[®]) est actuellement le seul traitement sur le marché indiqué dans l'amélioration de la marche chez les patients atteints de sclérose en plaques. Elle agit en bloquant les canaux potassiques voltage-dépendants, réduisant le courant ionique à travers ces canaux. La réduction du courant mène à une prolongation du temps de repolarisation, favorisant la formation du potentiel d'action dans le neurone. Les bénéfices du traitement sont généralement observés au bout de 2 à 4

semaines de traitement, la prescription initiale doit donc être limitée à maximum 4 semaines et le traitement doit être interrompu si aucune amélioration de la marche n'est constatée après cette période. Le traitement doit également être interrompu en cas de diminution de la capacité de marche (96).

Le traitement de la dépression repose sur le traitement médicamenteux par antidépresseurs ainsi que sur la psychothérapie.

4. Traitements non médicamenteux

En complément des traitements médicamenteux abordés précédemment, il est possible d'avoir recours à des traitements non médicamenteux.

Parmi ces traitements, la kinésithérapie peut permettre aux patients de travailler la marche et l'équilibre mais aussi de prévenir les complications liées à l'immobilisation et de conserver une certaine autonomie de déplacement.

L'orthophonie permet de prévenir la survenue de fausse route et d'aider les patients rencontrant des difficultés d'élocution.

Enfin, l'ergothérapie permet de mieux adapter l'environnement de vie des patients afin de gagner en autonomie et de diminuer le risque de chutes lors des déplacements.

Chapitre 2 : L'Ofatumumab (KESIMPTA®)

I. Historique

L'ofatumumab a initialement été mis sur le marché en France en 2010 par Novartis sous le nom commercial ARZERRA[®], médicament orphelin indiqué dans le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques (LLC). La spécialité a été retirée du marché en 2019 en raison de sa faible utilisation. Le premier essai clinique chez l'Homme dans le cadre de la sclérose en plaques a débuté en 2008 (97). Le 26 mars 2021, l'EMA a autorisé la mise sur le marché du KESIMPTA[®], stylo injectable contenant 20 mg d'ofatumumab, indiqué dans le traitement des formes récurrentes-rémittentes de sclérose en plaques (Figure 17). Il s'agit du premier anticorps anti-CD20 entièrement humain.



Figure 17 : Stylo injectable prérempli et conditionnement secondaire de KESIMPTA[®] (98)

II. Structure

L'ofatumumab est un anticorps totalement humain, qui présente une plus faible immunogénicité ainsi qu'une demi-vie et une efficacité augmentées par rapport aux anticorps humanisés, chimériques et murins. La structure de l'ofatumumab est celle d'une Ig G1 (Figure 18), composée d'une région constante et d'une région variable. Le fragment Fab (Fragment antigen-binding) correspond à la région de l'anticorps se liant à l'antigène.

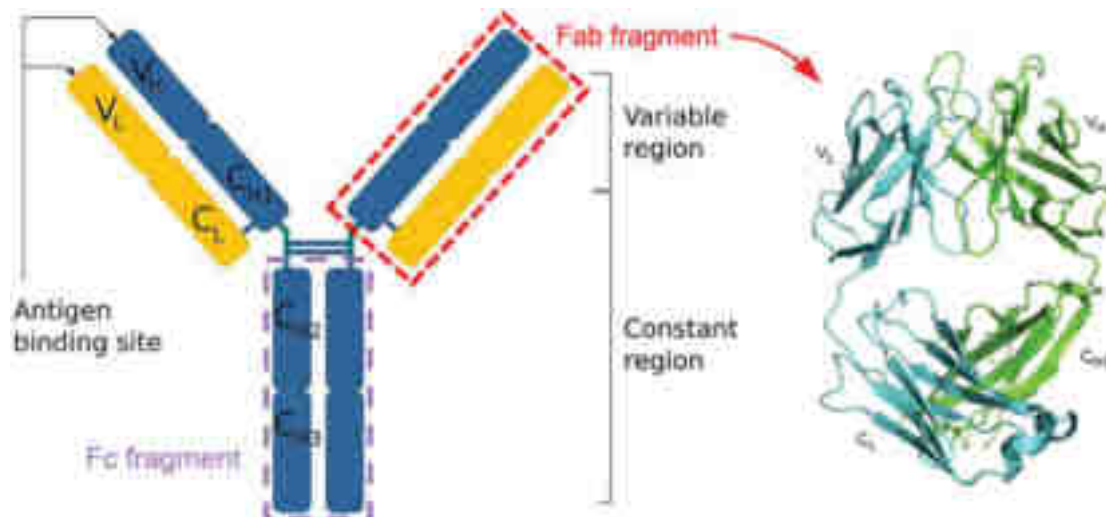


Figure 18 : Structure schématique d'une Ig G et structure du fragment Fab de l'ofatumumab (99,100)

III. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de l'ofatumumab, consistant en une déplétion en lymphocytes B, est très proche de celui des autres anticorps anti-CD20 (rituximab, ocrelizumab), cependant l'ofatumumab se lie à un épitope différent sur le CD20 (Figure 19).

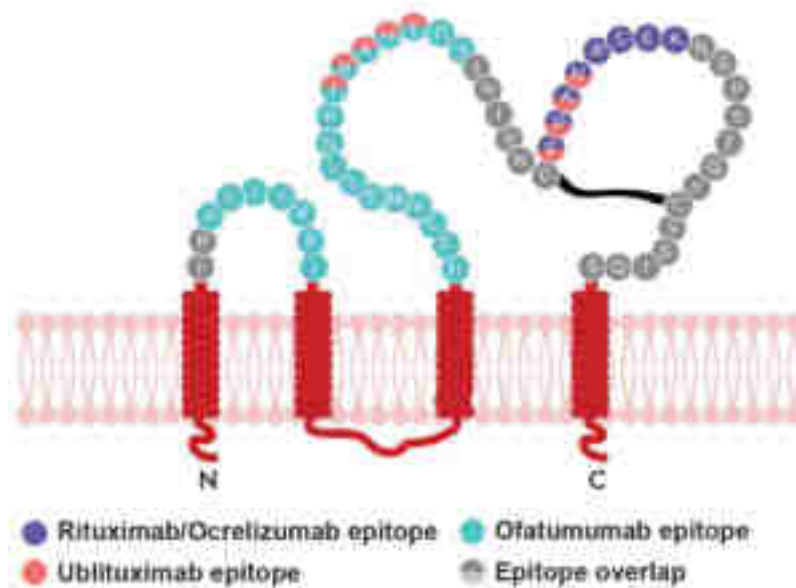


Figure 19 : Représentation schématique des épitopes du CD20 reconnus par chaque anticorps anti-CD20 (101)

Le CD20 est une protéine extracellulaire exprimée à la surface des lymphocytes pré-B, naïfs et mémoire ainsi qu'à la surface de certains lymphocytes T. Les anti CD20 ciblent les cellules exprimant le CD20 à leur surface et se lient au CD20, entraînant la déplétion en lymphocytes B via trois mécanismes distincts (Figure 20).

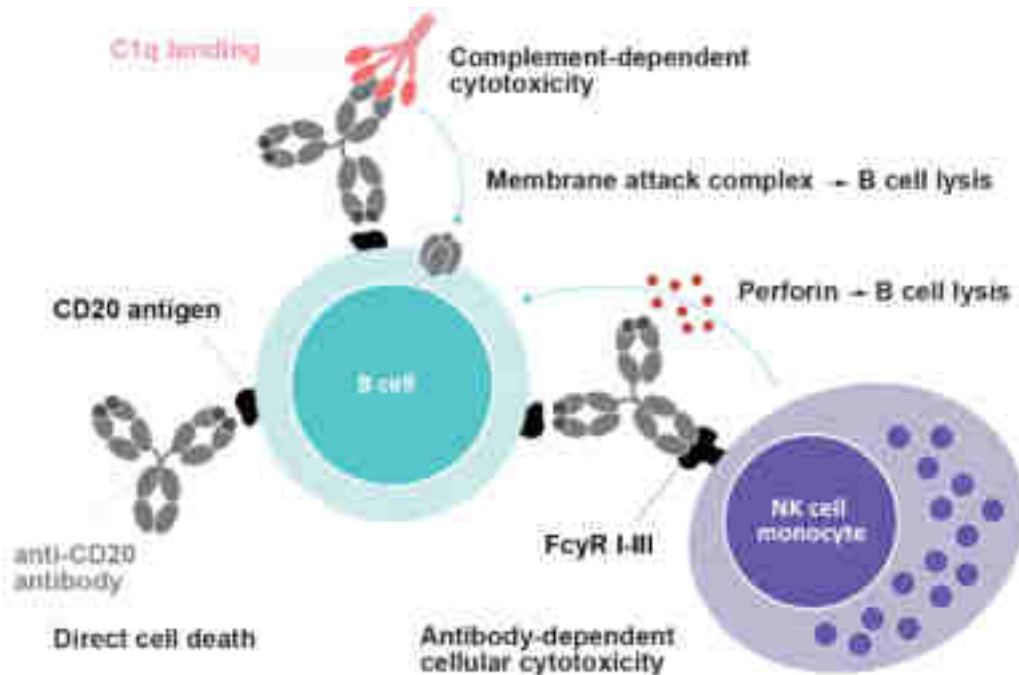


Figure 20 : Représentation schématique des trois mécanismes d'action impliqués dans la déplétion en lymphocytes B provoquée par les anticorps anti-CD20 (101)

Le premier mécanisme est la mort cellulaire directe à la suite de la liaison de l'anticorps au CD20. Le second mécanisme est la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity). L'anticorps se lie au CD20 et son fragment Fc va permettre de recruter des cellules de types NK (Natural Killer) ou des macrophages via leurs récepteurs Fc, entraînant la destruction de la cellule exprimant le CD20 par cytotoxicité ou phagocytose.

Le troisième mécanisme est la cytotoxicité dépendante du complément (CDC, complement-dependent cytotoxicity) qui consiste en l'activation de la voie du complément grâce à la liaison de la protéine C1q à l'anticorps, entraînant la formation du complexe membranaire et la lyse de la cellule.

Pour l'ofatumumab, la cytotoxicité dépendante du complément est prédominante par rapport à la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (101).

IV. Indication

L'ofatumumab est indiqué en tant que traitement de première ou deuxième intention des formes actives de sclérose en plaques récurrentes (SEP récurrente-rémittente ou SEP progressive secondaire avec poussées) (102)

V. Posologie et mode d'administration

La posologie recommandée est de 20 mg d'ofatumumab par auto-injection sous-cutanée au niveau de l'abdomen, de la cuisse ou de la partie supérieure externe du bras. Des doses initiales sont administrées aux semaines 0, 1 et 2 puis suivies d'une dose par mois à partir de la semaine 4. Compte-tenu du risque de réactions systémiques liées à l'injection, la première injection du traitement doit être réalisée sous la supervision d'un professionnel de santé qualifié (102).

VI. Modalités de prescription

La prescription de KESIMPTA est réservée aux spécialistes en neurologie (102). Suite à la parution d'un texte au Journal Officiel de la République Française le 8 juin 2023, l'instauration et les décisions d'arrêt du traitement ne peuvent se faire qu'après consultation d'un centre de ressources et de compétences de la sclérose en plaques (CRC-SEP) (103)

VII. Efficacité

1. L'étude de Sorensen et al.

Le principe de cette étude randomisée en double aveugle a été de comparer les effets de l'ofatumumab à ceux d'un placebo chez 38 patients pendant deux périodes de 24 semaines. Les critères principaux de l'étude étaient : le nombre de lésions rehaussées par le gadolinium, T2 et T1 hypointenses mesuré par des IRM mensuelles, la proportion de patients ne présentant aucune poussée, le taux de poussées et

l'évolution clinique selon le score EDSS et le score MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite). Les patients du groupe ofatumumab ont été traités par 100 ; 300 ou 700 mg d'ofatumumab en injection intraveineuse à deux semaines d'intervalle. Le placebo a été administré par voie intraveineuse à deux semaines d'intervalle. Après 24 semaines, les patients initialement traités par ofatumumab ont été traités par placebo et inversement (104).

Après la première période de l'étude (de la semaine 8 à la semaine 24), le nombre moyen de nouvelles lésions rehaussées par le gadolinium était de 0,04 pour le groupe ofatumumab (toutes doses confondues) contre 9,69 pour le groupe placebo ($p < 0,001$) et le total de ces lésions était de 0,08 pour l'ofatumumab contre 11,29 pour le placebo ($p < 0,001$), soit une réduction de plus de 99%. L'ofatumumab a également permis de diminuer l'apparition de nouvelles lésions T2 et l'extension des lésions existantes par rapport au placebo (0,12 contre 10,67 ; $p < 0,001$).

Lors de la seconde période de l'étude (de la semaine 32 à la semaine 48), l'activité des lésions rehaussées par le gadolinium est restée diminuée chez les patients traités par ofatumumab durant la première période (0,12 nouvelles lésions ; 0,16 lésions totales ; $p < 0,001$) et l'activité des lésions a diminué chez les patients traités par ofatumumab durant la seconde période (0,09 nouvelles lésions ; 0,82 lésions totales, $p < 0,001$).

2. L'étude MIRROR

L'étude, de phase 2b et en double aveugle, a été menée sur 232 patients atteints de sclérose en plaques récurrente durant 48 semaines. Les patients ont été traités par administration sous-cutanée d'ofatumumab 3 mg, 30 mg ou 60 mg toutes les 12 semaines ou 60 mg toutes les 4 semaines ou par placebo. A partir de la semaine 12, les patients du groupe placebo ont reçu 3 mg d'ofatumumab (105). Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité sont : le nombre cumulé de lésions rehaussées par le gadolinium à 12 et 24 semaines, le nombre et le volume total des lésions à 12 et 24 semaines, la proportion de patients ne présentant aucune poussée entre les semaines 0 et 12 et l'évolution des scores EDSS, MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) et MFIS (Modified Fatigue Impact Scale). L'évaluation de la sécurité a notamment été réalisée grâce à la surveillance de l'apparition des effets secondaires, des examens physiques et neurologiques et des analyses de laboratoire.

Entre le début de l'étude et la semaine 12, le nombre cumulé de nouvelles lésions rehaussées par le gadolinium a été réduit de 65% chez les patients traités par ofatumumab par rapport à ceux recevant le placebo ($p < 0,001$). Entre les semaines 4 et 12, le taux moyen de nouvelles lésions rehaussées par le gadolinium a été réduit de 71% à 92% pour le groupe ofatumumab par rapport au groupe placebo ($p \leq 0,002$) avec une suppression de 90% des nouvelles lésions pour des doses cumulées d'ofatumumab supérieures ou égales à 30 mg après 12 semaines. Après 24 semaines, 9 à 22% des patients du groupe ofatumumab ont présenté une ou plusieurs poussées contre 25% dans le groupe placebo (105).

3. L'étude ASCLEPIOS

L'étude ASCLEPIOS, étude randomisée de phase 3 menée en double aveugle et avec double placebo, est constituée de deux études : ASCLEPIOS I et ASCLEPIOS II. Les deux études ont consisté à administrer soit 20 mg d'ofatumumab en injection sous-cutanée toutes les 4 semaines après des doses de charge aux jours 1, 7 et 14, soit 14 mg de tériflunomide administrés quotidiennement par voie orale, soit un placebo pour une durée allant jusqu'à 30 mois,

L'étude a été menée entre octobre 2016 et mars 2018, sur 1882 patients dans 385 sites répartis dans 37 pays : 927 patients pour ASCLEPIOS I et 955 pour ASCLEPIOS II. Le premier critère de l'étude était le taux annualisé de poussées du début à la fin de l'étude, les seconds critères étaient notamment la progression du handicap à 3 mois, 6 mois et son amélioration à 6 mois ; le nombre de lésions rehaussées par le gadolinium en séquences T1, le nombre de nouvelles lésions T2 par an et le taux annualisé de perte de volume cérébral. Les effets indésirables ont été relevés lors de chaque visite et classés selon le CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Dans l'étude ASCLEPIOS I, les patients traités par ofatumumab ont présenté un taux annualisé de poussées moins important que le groupe placebo (0,11 contre 0,22, $p < 0,001$), tout comme observé dans l'étude ASCLEPIOS II (0,10 contre 0,25, $p < 0,001$), soit des diminutions relatives de 50,5 et 58,5 % respectivement. (101,106).

De plus, d'après la méta-analyse réalisée sur les deux études, le pourcentage de patients présentant une aggravation confirmée du handicap à 3 mois était de 10,9% dans le groupe ofatumumab contre 15 % dans le groupe tériflunomide ($p = 0,002$). A 6 mois, le pourcentage de patients présentant une aggravation confirmée du handicap était de 8,1 % avec l'ofatumumab contre 12,0% avec le tériflunomide ($p = 0,01$). Les pourcentages de patients présentant une amélioration du handicap à 6 mois est de 11% dans le groupe ofatumumab contre 8,1% dans le groupe tériflunomide ($P = 0,09$). Les effets positifs de l'ofatumumab sur le handicap sont confirmés par les deux études (106).

Enfin, les taux moyens de lésions rehaussées par le gadolinium sont plus faibles avec l'ofatumumab par rapport au tériflunomide, et ce pour les deux études (ASCLEPIOS I : 0,01 contre 0,45 respectivement, $p < 0,001$; ASCLEPIOS II 0,03 contre 0,51 respectivement, $p < 0,001$). Le même constat est possible quant au nombre moyen de nouvelles lésions T2 : pour ASCLEPIOS I 0,72 avec l'ofatumumab contre 4,00 avec le tériflunomide (diminution de 82% du nombre de lésions pour le groupe ofatumumab, $p < 0,001$), pour ASCLEPIOS II 0,64 contre 4,15 (diminution de 85% pour le groupe ofatumumab, $p < 0,001$) (106).

VIII. Effets indésirables

L'étude ALITHIOS, ayant débuté en 2018 et devant être achevée en 2029, étudie la sécurité et la tolérance de l'ofatumumab chez des patients issus des études ASCLEPIOS, APLIOS et APOLITOS. La première analyse provisoire des résultats porte sur 1969 patients après 3,5 années de traitement (107).

Au total, 83,8 % des patients ont présenté au moins un effet indésirable et 9,7% un effet indésirable grave. Le pourcentage d'effets indésirables menant à l'arrêt du traitement est de 5,8. Les principaux effets indésirables rencontrés par les patients sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Principaux effets indésirables rapportés lors de l'étude ALITHIOS (107)

Catégorie	Effet indésirable	Pourcentage de patients concernés
Réactions liées à l'injection	Réaction systémique	24,8%, souvent après la première injection
	Réactions au site d'injection	11,5%
Infections	Nasopharyngite, infection du tractus respiratoire supérieur, infection du tractus urinaire, COVID-19...	54,3%
	Infections sévères : appendicite, pneumonie, pneumonie à COVID-19, infection du tractus urinaire	2,9%
Affections malignes*	Carcinome des cellules basales, carcinome mammaire invasif...	0,6 %
Autres	Maux de tête	12,1%
	Diminution du taux d'Ig M	10,9%
	Douleurs dorsales	8,2%
	Fatigue	6,9%
	Arthralgie	6,8%
	Diarrhée	5,5%

*Aucune de ces affections n'a été considérée comme provoquée par le traitement

IX. Contre-indications et précautions d'emploi

Le traitement par ofatumumab est contre-indiqué dans les situations suivantes : hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients du traitement, déficit immunitaire sévère, infection active sévère, affection maligne évolutive continue (102). Afin de respecter ces contre-indications et d'éviter des effets néfastes pour les patients, un certain nombre de précautions d'emploi ont été mises en place (102).

En raison du risque de réactions liées à l'injection, la première administration du traitement doit être effectuée sous la supervision d'un professionnel de santé et les patients doivent être informés de ce risque, particulièrement important pour la première injection.

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) menant au décès de patients traités par anti-CD20 ont été décrits. Il est donc recommandé de dépister les patients avant instauration du traitement via une recherche de l'antigène de surface du VHB (AG HBs) et de l'anticorps dirigé contre l'antigène de la nucléocapside du VHB (Ac anti-HBc).

Des leucoencéphalopathies multifocales progressives (LEMP), se traduisant par une démyélinisation du SNC et provoquées par le virus de John Cunningham (virus JC) ont été observées chez des patients traités par d'autres anti-CD20, d'autres traitements de la SEP ou par de l'ofatumumab à des doses élevées (oncologie). Une vigilance particulière est à avoir en cas d'antécédents de LEMP ou d'apparition des symptômes évocateurs de LEMP en clinique ou à l'IRM.

Les patients présentant une infection active et un déficit immunitaire sévère ne doivent pas être traités avant résolution de ces troubles.

Chapitre 3 : Enquête rétrospective : prescription, tolérance et efficacité de l'ofatumumab

I. Matériel et méthode

1. Objectifs

L'objectif principal de cette enquête est d'évaluer la tolérance et l'efficacité de l'ofatumumab (KESIMPTA®) chez les patients atteints de sclérose en plaques et suivis en ville en Alsace ou au service de neurologie de l'hôpital de Haute-pierre.

L'objectif secondaire est de comparer les caractéristiques des deux groupes de patients : les patients suivis en ville en Alsace et les patients suivis par le service de neurologie de l'hôpital de Haute-pierre.

2. Champ d'application

Il s'agit d'une enquête observationnelle rétrospective décrivant les paramètres de tolérance et d'efficacité de l'ofatumumab, utilisé pour traiter des patients suivis au service de neurologie de l'hôpital de Haute-pierre ainsi que des patients suivis en ville en Alsace. L'enquête décrit également les deux groupes de patients et les modalités d'instauration du traitement dans ces groupes.

Tous les patients diagnostiqués selon les critères de McDonalds d'une sclérose en plaques, suivis en ville ou à l'hôpital au sein du service de neurologie de Haute-pierre et traités par Ofatumumab du 1^{er} septembre 2021 jusqu'au dernier recueil des données, le 1^{er} juillet 2023, soit 668 jours, ont été inclus dans l'analyse.

Les patients suivis dans d'autres hôpitaux ont été exclus tout comme les patients ayant été suivis à la fois à l'hôpital et en ville.

3. Recueil des données

Le recueil des données a été réalisé à partir de la base de données EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis) du centre de Strasbourg. Une fiche de recueil, permettant de recueillir les données, a initialement été mise au point (disponible en Annexe 2) et a servi de base pour établir un tableau de recueil sur le logiciel Microsoft Excel. Le tableau de recueil élaboré a été complété manuellement depuis la base de données EDMUS.

Les données recueillies sont les suivantes :

- Caractéristiques démographiques des patients telles que l'âge et le sexe ;
- Le lieu de suivi : ville (en Alsace) ou service de neurologie de l'hôpital de Haute-pierre ;
- Les données relatives à la sclérose en plaques : forme diagnostiquée, date de diagnostic, historique des traitements relatifs à la pathologie, raison des changements de traitement, historique des poussées, évaluations cliniques (score EDSS) et paracliniques (IRM) ;
- L'initiation du traitement par ofatumumab : date de la première injection, score EDSS à l'initiation

- Suivi du traitement : évolution du score EDSS après l'initiation du traitement, activité à l'IRM, survenue de poussées, effets indésirables rencontrés, arrêt du traitement, raisons d'arrêt, traitements de remplacement.

L'ensemble de données ont été anonymisées lors de leur recueil.

4. Critères étudiés

Les critères étudiés concernant le traitement par Ofatumumab sont les suivants :

- L'évolution clinique pendant le traitement : évolution du score EDSS, activité à l'IRM, survenue de poussées ;
- La poursuite ou non du traitement ;
- Les éventuels événements indésirables apparus tout au long de la durée de traitement.

Afin d'évaluer l'efficacité du traitement par Ofatumumab, l'atteinte ou non du NEDA (No Evident Disease Activity) a été déterminée (108).

L'atteinte du NEDA est définie selon les critères suivants :

- L'absence de poussée ;
- L'absence de progression à l'IRM : pas d'apparition de nouvelles lésions, pas d'extension des lésions déjà existantes ;
- Une augmentation du score EDSS ne dépassant pas 1,5 points pour un score de 0 à l'initiation du traitement, 1 point pour un score initial compris entre 1 et 5, et 0,5 point pour un score supérieur ou égal à 5,5 ;

Le NEDA est atteint lorsque ces trois critères sont remplis, et ce pour la durée s'étendant de l'initiation du traitement jusqu'à la fin de l'étude. Ce paramètre étant basé sur 3 critères, le terme de NEDA-3 est employé.

5. Statistiques

Les données ont été saisies de façon anonymisée. Les variables qualitatives ont été exprimées par des valeurs numériques et par leurs proportions correspondantes (%). Les variables quantitatives ont été exprimées par leurs moyennes, écart-types, médianes et quartiles ainsi que leurs extrêmes. Ces calculs ont été réalisés grâce au logiciel Microsoft Excel.

La différence entre les deux groupes est considérée comme statistiquement significative si la p-valeur est $< 0,05$. Les variables qualitatives ont été comparées grâce au test du Chi² ou du test exact de Fisher lorsque approprié. Les variables quantitatives ont été comparées grâce au test de Student.

II. Résultats

1. Comparaison ville-hôpital

Au 1^{er} juillet 2023, la base de données EDMUS du centre de Strasbourg comportait 253 dossiers de patients traités par ofatumumab. Parmi ces patients, 40 ont été exclus de l'étude : 34 étaient suivis dans d'autres hôpitaux que celui de Hautepierre, 3 ont changé de lieu de prise en charge durant la période de l'étude (de la ville vers l'hôpital et inversement) et 3 étaient suivis par des praticiens assistants des hôpitaux, exerçant à mi-temps en cabinet libéral et à mi-temps à l'hôpital.

A partir de ce point et à des fins de simplification, le terme « hôpital » désigne exclusivement le service de neurologie de l'hôpital de Hautepierre.

Sur les 213 patients inclus dans l'étude, 125 étaient suivis à l'hôpital (soit 58,7%) et 88 en ville (soit 41,3%). Les données démographiques des deux groupes sont disponibles dans le tableau 7.

Dans les deux groupes, les patients ont été majoritairement des femmes (68,8% à l'hôpital ; 83,0 % en ville, $p = 0,019$). L'âge moyen à l'initiation du traitement a été plus élevé de 7 années dans le groupe ville (44,4 années ; écart-type : 7,9 années) par rapport au groupe hôpital (37,3 années ; écart-type : 9,2 années), $p < 0,001$.

Concernant les tranches d'âges, les tranches 40-45 ans, 50-55 ans et plus de 55 ans ont été les plus représentées en ville tandis qu'à l'hôpital, les tranches 25-30 ans, 30-35 ans et 40-45 ans concernaient le plus grand nombre de patients (Figure 21).

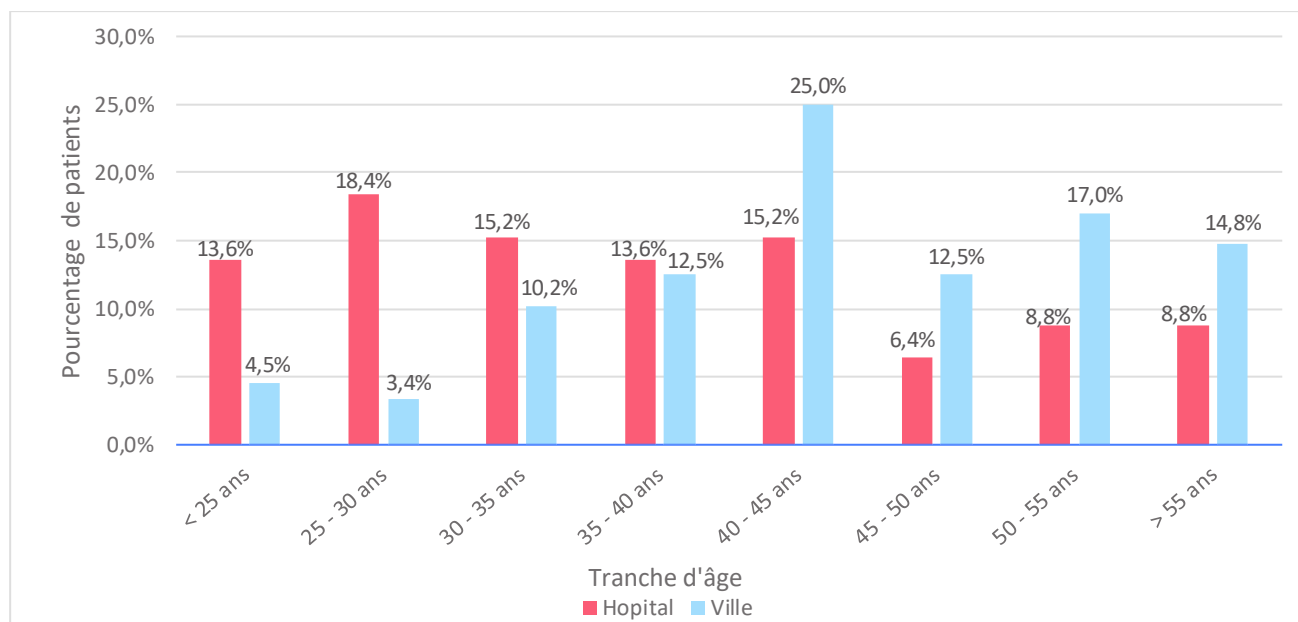


Figure 21 : Répartition par tranches d'âge des patients suivis à l'hôpital et en ville

Tableau 7 : Données démographiques des patients suivis à l'hôpital et en ville

Données démographiques	Hôpital (n = 125)	Ville (n =88)	Total (N=213)	p-valeur
Femmes ; n (%)	86 (68,8)	73 (83,0)	159 (74,6)	0,019**
Age moyen à l'initiation du traitement (années) ; m (SD)	37,3 (9,2)	44,4 (7,9)	40,3 (9,2)	< 0,001 [^]
Age minimal observé	17,9	23,0		
Age maximal observé	59,6	69,7		
Premier quartile	27,7	38,0	32,5	
Médiane	36,1	44,0	40,2	
Troisième quartile	44,1	51,3	49,4	
Groupes d'âge ; n (%)				
< 25 ans	17 (13,6)	4 (4,5)	21 (9,9)	0,029**
25 – 30 ans	23 (18,4)	3 (3,5)	26 (12,2)	0,001/ [^]
30 – 35 ans	19 (15,2)	9 (10,2)	28 (13,1)	0,290*
35 – 40 ans	17 (13,6)	11 (12,5)	28 (13,1)	0,815*
40 – 45 ans	19 (15,2)	22 (25,0)	41 (19,2)	0,074*
45 – 50 ans	8 (6,4)	11 (12,5)	19 (8,9)	0,124*
50 – 55 ans	11 (8,8)	15 (17,0)	26 (12,2)	0,070*
> 55 ans	11(8,8)	13 (14,8)	24 (11,3)	0,175*
SD = écart-type				
* Test du Chi ²				
/ [^] Test exact de Fisher				
[^] Test de Student bilatéral				
= valeur de p < 0,05				

Les données cliniques des deux groupes sont détaillées dans le tableau 8.

Les patients ont été majoritairement atteints de SEP récurrente-rémittente et ce en ville comme à l'hôpital (77,3 % en ville contre 65,6% à l'hôpital, p = 0,066). La deuxième forme la plus rencontrée a été le début avec poussée, ce qui signifie que le patient n'a été sujet qu'à une première poussée qui correspond souvent au début de la pathologie et que la forme exacte de la pathologie n'a pas encore pu être précisément déterminée. Cette forme concernait 23,2 % des patients suivis à l'hôpital et 11,4% des patients suivis en ville, p = 0,028. La durée moyenne de la maladie au moment de l'initiation du traitement était 1,7 fois plus élevée en ville qu'à l'hôpital (ville : 12,7 années ; écart-type 9,7 années ; hôpital : 7,5 années ; écart-type 9,7 ; p < 0,001).

Le score EDSS moyen à l'initiation du traitement était de 1,9 à l'hôpital (écart-type : 1,8) contre 2,5 en ville (écart-type : 2,0), p = 0,036. Ce score était inconnu pour 4 patients suivis à l'hôpital et pour 12 patients suivis en ville. La répartition des scores EDSS à l'initiation est représentée sur la figure 22.

Une part importante des patients a présenté un score EDSS compris entre 0 et 2 (69,6% à l'hôpital ; 47,2% en ville, $p = 0,001$). Les scores compris entre 2,5 et 5 et supérieurs ou égaux à 5,5 ont été plus rencontrés en ville qu'à l'hôpital (EDSS 2,5-5 : 27,3% en ville contre 18,4% à l'hôpital ; $p = 0,214$; EDSS ≥ 5 : 11,4% en ville contre 8,8% à l'hôpital ; $p = 0,537$).

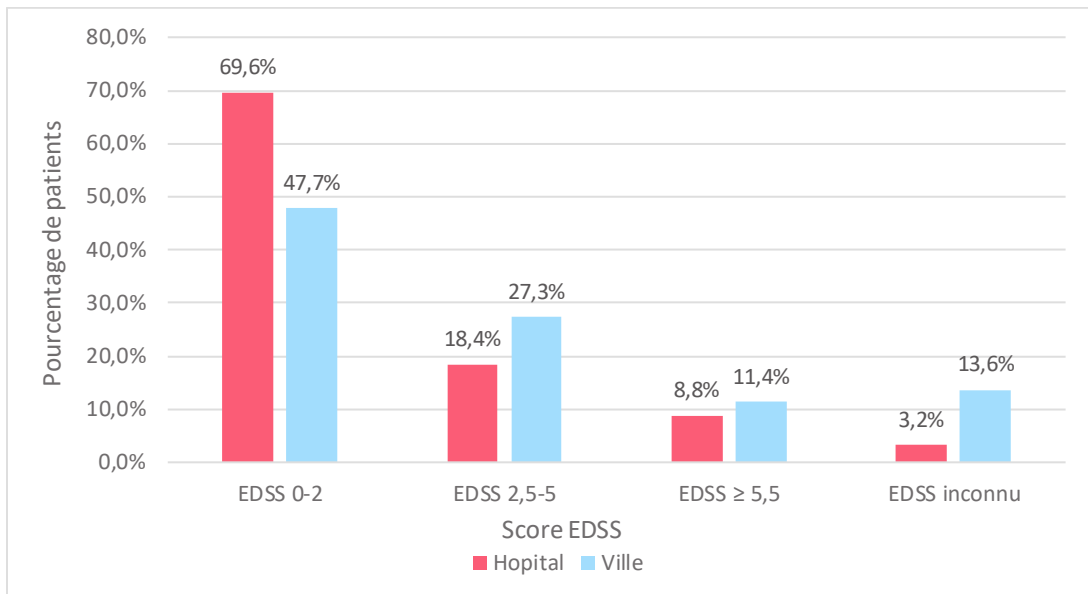


Figure 22 : Répartition des scores EDSS à l'initiation du traitement

Afin de déterminer les moments de l'étude où les initiations de traitement ont été les plus importantes, la durée totale de l'étude a été découpée en 4 périodes de 5,5 mois. Pour chaque période, les nombre d'initiations de traitement à l'hôpital, en ville et au total ont été déterminés ainsi que les pourcentages correspondants. Les résultats obtenus sont représentés sur la figure 23.

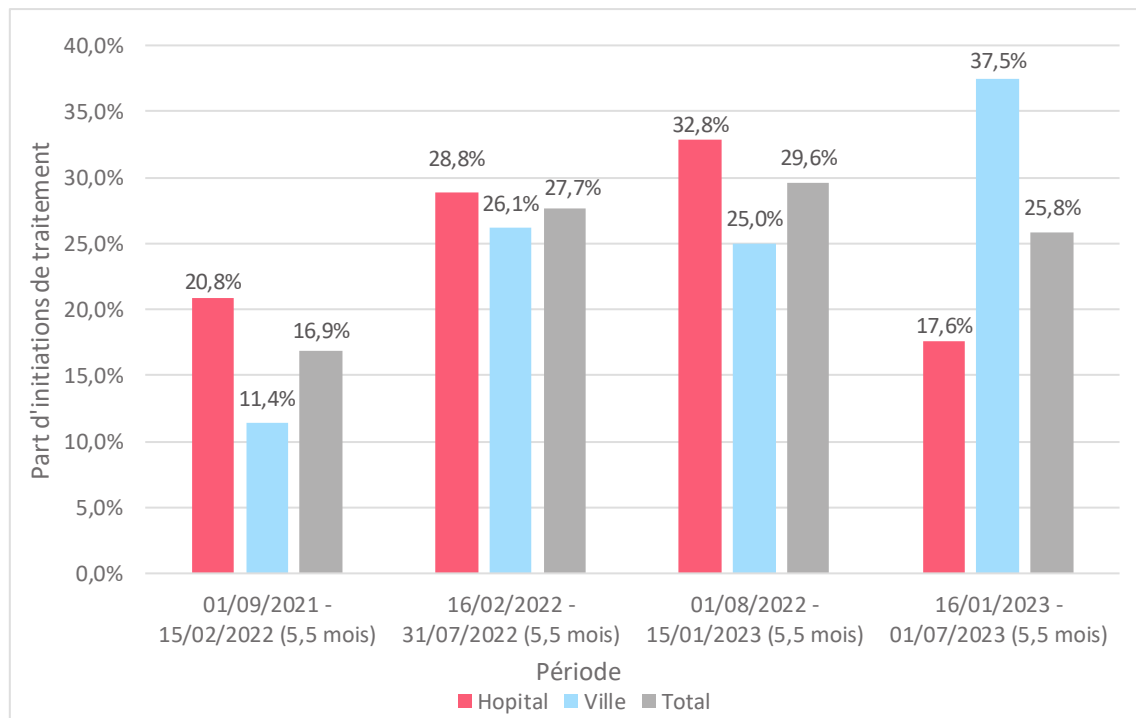


Figure 23 : Initiations de traitement à l'hôpital, en ville et au total par périodes de 5,5 mois

Pour les trois premières périodes (du 01/09/2021 au 15/01/2023), les initiations de traitements ont été plus importantes à l'hôpital qu'en ville. L'inverse a été observé pour la quatrième période, les initiations de traitements étaient plus importantes en ville qu'à l'hôpital (37,5% contre 17,6% ; $p < 0,001$). La période du 01/08/2022 au 15/01/2023 correspond à la période où le plus d'initiations de traitement ont été réalisées (29,6% des initiations totales).

A l'initiation du traitement par ofatumumab, 34,4% des patients suivis à l'hôpital et 23,9% des patients suivis en ville étaient naïfs ($p = 0,099$), c'est-à-dire qu'ils n'ont été traités par aucun traitement de fond de la sclérose en plaques auparavant.

Les traitements précédant le traitement par ofatumumab étaient variés. Dans le groupe de patients suivis à l'hôpital, les traitements précédents les plus fréquents étaient l'ocrelizumab (16,0% des patients), le tériflunomide (11,2% des patients), les inhibiteurs de la sphingosine : fingolimod, ponésimod, siponimod (10,4% des patients) et le diméthyl fumarate (8,8% des patients). Pour les patients suivis en ville, les traitements précédents les plus fréquents étaient le tériflunomide (21,6% des patients), le natalizumab et les inhibiteurs de la sphingosine (11,4% des patients pour les deux catégories), et les interférons (10,2% des patients).

La durée moyenne entre la fin du traitement précédent et le début du traitement par ofatumumab était de 338,6 jours pour les patients suivis à l'hôpital (écart-type : 452,9 jours) contre 265,4 jours pour les patients suivis en ville (écart-type : 372,9 jours), $p = 0,590$.

A la fin de l'étude, le 1^{er} juillet 2023, la durée moyenne de traitement par ofatumumab était de 321,0 jours (écart-type : 149,1 jours) pour les patients suivis à l'hôpital contre 262,9 jours (écart-type 143,5 jours) pour ceux suivis en ville, $p = 0,015$.

Tableau 8 : Données cliniques des patients suivis à l'hôpital et en ville

Données cliniques	Hôpital (n = 125)	Ville (n=88)	Total (N=213)	<i>p-valeur</i>
Forme de SEP ; <i>n (%)</i>				
Indéterminée	2 (1,6)	0 (0)	2 (0,9)	0,512'
Début avec poussée	29 (23,2)	10 (11,4)	39 (18,3)	0,028*= ¹
Progressive d'emblée avec poussées	1 (0,8)	1 (1,1)	2 (0,9)	1'
Progressive d'emblée sans poussées	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,5)	1'
Récurrente-rémittente	82 (65,6)	68 (77,3)	150 (70,4)	0,066*
Secondairement progressive avec poussées	7 (5,6)	4 (4,5)	11 (5,2)	1'
Secondairement progressive sans poussées	3 (2,4)	5 (5,7)	8 (3,8)	0,2791'

Données cliniques	Hôpital (n = 125)	Ville (n=88)	Total (N=213)	<i>p-valeur</i>
Durée moyenne de la maladie lors de l'initiation (années) ; <i>m (SD)</i>	7,5 (6,3)	12,7 (9,7)	9,7 (7,3)	< 0,001 ^{^=}
Durée minimale de la maladie à l'initiation (jours)	27	44		
Durée maximale de la maladie à l'initiation (années)	33,6	41,6		
Premier quartile (années)	0,9	4,3	1,8	
Médiane (années)	4,5	11,7	7,5	
Troisième quartile (années)	12,6	19,0	15,1	
Nombre de patients dont le score EDSS est connu à l'initiation ; <i>n (%)</i>	121 (96,8)	76 (86,4)	197 (92,5)	0,007 ⁼
Score EDSS moyen à l'initiation du traitement ; <i>m (SD)</i>	1,9 (1,8)	2,5 (2,0)	2,1 (1,9)	0,036 ^{^=}
EDSS inconnu ; <i>n (%)</i>	4 (3,2)	12 (13,6)	16 (7,5)	0,007 ⁼
EDSS : 0-2 ; <i>n (%)</i>	87 (69,6)	42 (47,7)	129 (60,6)	0,001 ^{**=}
EDSS : 2,5-5 ; <i>n (%)</i>	23 (18,4)	24 (27,3)	47 (22,1)	0,124 [*]
EDSS ≥ 5,5 ; <i>n (%)</i>	11 (8,8)	10 (11,4)	21 (9,9)	0,537 [*]
Période d'initiation du traitement ; <i>n (%)</i>				
01/09/2021 - 15/02/2022	26 (20,8)	10 (11,4)	36 (16,9)	0,070 [*]
16/02/2022 - 31/07/2022	36 (28,8)	23 (26,1)	59 (27,7)	0,669 [*]
01/08/2022 – 15/01/2023	41 (32,8)	22 (25,0)	63 (29,6)	0,219 [*]
16/01/2023 – 01/07/2023	22 (17,6)	33 (37,5)	55 (25,8)	0,001 ^{**=}
Traitement précédent ; <i>n (%)</i>				
Aucun	43 (34,4)	21 (23,9)	64 (30,0)	0,099 [*]
Interféron béta 1A et 1B, Peginterféron béta 1B	7 (5,6)	9 (10,2)	16 (7,5)	0,207 [*]
Acétate de glatiramère	5 (4,0)	3 (3,4)	8 (3,8)	1 [/]
Diméthyl fumarate	11 (8,8)	7 (8,0)	18 (8,5)	0,827 [*]
Térimflunomide	14 (11,2)	19 (21,6)	33 (15,5)	0,039 ^{**=}
Fingolimod, Ponésimod, Siponimod	13 (10,4)	10 (11,4)	23 (10,8)	0,823 [*]
Cladribine, cyclophosphamide	1 (0,8)	1 (1,1)	2 (0,9)	1 [/]
Alemtuzumab	0 (0)	1 (1,1)	1 (0,5)	0,413 [/]

Données cliniques	Hôpital (n = 125)	Ville (n=88)	Total (N=213)	<i>p-valeur</i>
Rituximab	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,5)	1 [/]
Natalizumab	8 (6,4)	10 (11,4)	18 (8,5)	0,200*
Ocrelizumab	20 (16,0)	7 (8,0)	27 (12,7)	0,082*
Autres (Azathioprine, Tolburtinib)	2 (1,6)	0 (0)	2 (0,9)	0,513 [/]
<hr/>				
Durée moyenne entre fin du traitement précédent et début ofatumumab (jours) ; <i>m (SD)</i>	338,6 (452,9)	265,4 (372,9)	305,7 (417,7)	0,590 [^]
Premier quartile	18,5	6,0	9,0	
Médiane	42,0	34,0	36,0	
Troisième quartile	175,25	133,0	156,0	
Minimum	0	0		
Maximum	6485	4740		
<hr/>				
Durée moyenne de traitement par ofatumumab à la fin de l'étude (jours) ; <i>n (SD)</i>	321,0 (149,1)	262,9 (143,5)	297,0 (148,3)	0,015 ⁼
Premier quartile	176,0	113,0	143,0	
Médiane	327,0	241,0	288,0	
Troisième quartile	464,0	385,5	423,0	
Minimum	3	4		
Maximum	652	586		
<hr/>				
SD = écart-type				
* Test du Chi ²				
[/] Test exact de Fisher				
[^] Test de Student bilatéral				
⁼ valeur de p < 0,05				

2. Efficacité du traitement

L'efficacité a été évaluée selon trois critères, détaillés dans la partie matériel et méthode : l'absence de poussées, l'absence d'augmentation trop importante du score EDSS et l'absence d'aggravation à l'IRM. Ces critères ont été combinés afin de déterminer si le NEDA-3 a été atteint ou non par le patient. La détermination de l'atteinte du NEDA-3 a été réalisée pour tous les patients. Cependant la détermination de l'atteinte du NEDA-3 n'a été possible que pour très peu de patients suivis en ville étant donné que les données du score EDSS et de l'IRM manquaient pour beaucoup d'entre eux. Les données sont disponibles dans le tableau 9.

Parmi les patients suivis à l'hôpital, seulement 9 ont déclaré une poussée durant le traitement, soit 7,2% des patients suivis à l'hôpital. Trois patients ont déclaré des poussées dans les 8 jours suivant la première injection, ces poussées n'ont pas été considérées comme liées au traitement par ofatumumab étant donné que la déplétion en lymphocytes B induite par le traitement n'est optimale qu'à partir du 14^e jour (108). La durée moyenne entre l'initiation du traitement et la survenue de la poussée était de 197,6 jours (écart-type 153,3 jours). En ville, seul un patient (soit 1,1%) a présenté une poussée 83,0 jours après l'initiation du traitement.

L'évolution du score EDSS, c'est-à-dire l'évaluation clinique du patient à l'instauration du traitement puis durant le traitement, a pu être déterminée pour 84 des patients suivis à l'hôpital (67,2%) et pour 14 des patients suivis en ville (15,9%) ; $p < 0,001$. L'évolution moyenne du score EDSS était proche de 0 en ville tout comme à l'hôpital (ville : -0,1, écart-type 0,4 ; hôpital : 0, écart-type : 0,4 ; $p = 0,49$). La réévaluation du score EDSS a eu lieu en moyenne après 303,2 jours de traitement à l'hôpital (écart-type 136,0) contre 155,6 jours en ville (écart-type : 77,4), $p < 0,001$.

Les données IRM ont été obtenues pour moins de la moitié des patients à l'hôpital (47,2%) et pour très peu de patients en ville (5,7%), $p < 0,001$. L'IRM précédant le début du traitement a en moyenne été réalisée 101,6 jours avant initiation pour les patients suivis à l'hôpital (écart-type : 73,3 jours) et 170,9 jours avant pour les patients suivis en ville (écart-type : 59,6 jours), $p < 0,001$. La deuxième IRM a en moyenne été réalisée après 180,6 jours de traitement à l'hôpital (écart-type : 75,2 jours) et après 163,6 jours de traitement en ville (écart-type : 55,6 jours), $p = 0,585$.

Une aggravation de l'IRM a été constatée chez 10 patients suivis à l'hôpital (soit 16,9% des patients de l'hôpital pour lesquels les données IRM étaient disponibles) et 2 patients suivis en ville (40,0% des patients de ville pour lesquels les données IRM étaient disponibles), $p = 0,30$. Les aggravations étaient dues à l'apparition de nouvelles lésions, excepté pour un patient de l'hôpital qui a présenté à la fois des nouvelles lésions et une expansion de lésions déjà existantes.

L'atteinte ou non du NEDA-3 a pu être déterminée pour 51 patients suivis à l'hôpital (soit 40,8% des patients suivis à l'hôpital). Parmi les 51 patients, 36 ont atteint le NEDA-3 (soit 70,6% des patients pour lesquels l'atteinte NEDA-3 a pu être évaluée) et 15 ne l'ont pas atteint (soit 29,4%). Les raisons de la non-atteinte du NEDA-3 par les patients étaient les suivantes : survenue de poussées pour 3 des patients (soit 5,9% des patients pour lesquels l'atteinte du NEDA-3 a pu être évaluée), augmentation du score EDSS pour 5 patients (soit 9,8%) et aggravation de l'IRM pour 7 patients (13,7%).

Pour les patients suivis en ville, l'atteinte du NEDA-3 n'a pu être déterminée que pour 4 patients (soit 4,5%) en raison de l'absence de nombreuses données IRM et/ou relatives au score EDSS. Parmi ces patients, 3 ont atteint le NEDA (soit 75,0 % des patients pour lesquels l'atteinte NEDA-3 a pu être évaluée) et 1 (soit 25,0 %) ne l'a pas atteint en raison d'une aggravation à l'IRM (nouvelles lésions).

Tableau 9 : Données relatives à l'efficacité du traitement par ofatumumab

Efficacité du traitement	Hôpital (n = 125)	Ville (n = 88)	Total (N = 213)	p-valeur
Poussées				
Nombre de patients ayant déclaré une poussée après initiation du traitement ; n (%)	9 (7,2) ^a	1 (1,1)	10 (4,7)	0,048 ⁼
Durée moyenne entre l'initiation du traitement et la survenue de la poussée (jours) ; m (SD)	197,6 (153,3)	83,0 (0)	186,1 (147,1)	
EDSS				
Nombre de patients pour lesquels le score EDSS a été déterminé avant et durant le traitement ; n (%)	84 (67,2)	14 (15,9)	98 (46)	< 0,001 ^{*=}
Evolution moyenne du score EDSS ; m (SD)	0 (0,4)	-0,1 (0,4)	0 (0,4)	0,49 [^]
Durée moyenne entre début du traitement et réévaluation EDSS (jours) ; m (SD)	303,2 (136,0)	155,6 (77,4)	282,2 (133,3)	< 0,001 ^{^=}
IRM				
Nombre de patients pour lesquels des IRM ont été réalisées avant et durant le traitement ; n (%)	59 (47,2)	5 (5,7)	64 (30,0)	< 0,001 ^{*=}
Durée moyenne entre la réalisation de l'IRM avant traitement et le début du traitement ; m (SD)	101,6 (73,3)	170,9 (59,6)	108,5 (74,1)	0,032 ^{^=}
Médiane	90,0	173,0	98,0	
Durée moyenne entre le début du traitement et la réalisation de l'IRM durant le traitement ; m (SD)	180,6 (75,2)	163,6 (55,6)	178,9 (72,3)	0,585 [^]
Médiane	147,0	178,5	148,0	
Nombre de patients pour lesquels une aggravation a été constatée entre les deux IRM ; n (%)	10 (16,9) ^b	2 (40,0) ^b	12 (18,8) ^b	0,30 [/]
Raison de l'aggravation de l'IRM ; n				
Nouvelles lésions	10 ^c	2	12 ^c	
Expansion de lésions déjà existantes	1 ^c	0	1 ^c	
Durée moyenne entre le début du traitement et l'aggravation de l'IRM ; m (SD)	181,8 (63,6)	201,0 (16,0)	185,0 (56,2)	0,570 [^]

Efficacité du traitement	Hôpital (n = 125)	Ville (n = 88)	Total (N = 213)	p-valeur
Atteinte du NEDA				
Nombre de patients pour lesquels l'atteinte ou non du NEDA-3 a pu être déterminée ; n (%)	51 (40,8)	4 (4,5)	55 (25,8)	< 0,001 ^{^=}
Nombre de patients pour lesquels l'atteinte du NEDA-3 n'a pas pu être déterminée ; n (%)	74 (59,2)	84 (95,5)	158 (74,2)	
Raisons de non-détermination du NEDA-3 ; n (%)				
Manque de données IRM	36 (28,8)	9 (10,2)	45 (21,1)	
Manque de données EDSS	8 (6,4)	1 (1,1)	9 (4,2)	
Manque de données IRM et EDSS	30 (24,0)	74 (84,1)	104 (48,8)	
Nombre de patients ayant atteint le NEDA-3 ; n (%)	36 (70,6) ^d	3 (75,0) ^d	39 (70,9) ^d	1 [/]
Nombre de patients n'ayant pas atteint le NEDA-3 ; n (%)	15 (29,4) ^d	1 (25,0) ^d	16 (29,1) ^d	1 [/]
Raisons de la non atteinte du NEDA-3 ; n (%)				
Survenue de poussée	3 (5,9) ^d	0 (0)	3 (5,4) ^d	
Augmentation du score EDSS	5 (9,8) ^d	0 (0)	5 (9,09) ^d	
Aggravation IRM	7 (13,7) ^d	1 (25,0) ^d	8 (14,5) ^d	
SD = écart-type				
* Test du Chi ²				
/ [/] Test exact de Fisher				
^ Test de Student bilatéral				
= valeur de p < 0,05				
^a 2 patients ont présenté des poussées au lendemain du début du traitement et 1 patient 8 jours après la première injection. L'ofatumumab entraîne une déplétion en lymphocytes B en-dessous de la limite inférieure dès 14 jours après la première injection (109). Etant donné le délai d'action de l'ofatumumab, les poussées de ces trois patients ne peuvent être dues à une inefficacité de l'ofatumumab.				
^b Le pourcentage de patients pour lesquels une aggravation a été constaté a été calculé par rapport au nombre total de patients pour lesquels des IRM ont été réalisées avant et durant le traitement				
^c Un même patient a présenté à la fois de nouvelles lésions et une expansion de lésions déjà existantes				
^d Ces pourcentages ont été calculés par rapport au nombre total de patients pour lesquels la détermination de l'atteinte du NEDA a pu être réalisée				

3. Tolérance et arrêt du traitement

Les données relatives à la tolérance du traitement par ofatumumab figurent dans le tableau 10, celles traitant de l'arrêt du traitement sont détaillées dans le tableau 11. Au total 63 effets indésirables ont été relevés : 58 effets indésirables se manifestant chez 27 patients différents ont été dénombrés pour les patients suivis à l'hôpital et 5 effets indésirables au total se sont manifestés chez 3 patients suivis en ville. 21,6 % des patients suivis à l'hôpital ont présenté au moins un effet indésirable contre 3,4% de ceux suivis en ville, $p < 0,001$. Dans le groupe hôpital, presque 63% des patients présentant un ou plusieurs effets indésirables ont été sujets à au moins deux effets indésirables distincts, ce qui représente une moyenne de 2,1 effets indésirables par patient, contre 1,7 par patient suivi en ville, $p = 0,552$.

La durée moyenne entre le début du traitement et la survenue du premier effet indésirable était de 24,7 jours (écart-type : 40,8 jours) à l'hôpital et de 20,0 jours en ville (écart-type : 28,4 jours), $p = 0,828$.

Les principaux effets indésirables rencontrés chez l'ensemble des patients sont représentés sur la figure 24. Les effets indésirables liés au traitement par ofatumumab étaient variés. Les effets indésirables suivants ont été les plus fréquemment rencontrés : fatigue, infections, maux de tête, fièvre, douleurs musculaires, nausées et vomissements. La dépression, ayant engendré une hospitalisation du patient pendant une semaine du patient en unité psychiatrique, était le seul effet indésirable ayant été considéré comme grave (EIG). Parmi ces effets indésirables, certains ont mené à un arrêt définitif du traitement chez 4 patients suivis à l'hôpital (soit 3,2%) (patients présentant respectivement : dépression, nausées et douleurs abdominales, éruption cutanée et dyspnée, sensation de paralysie).

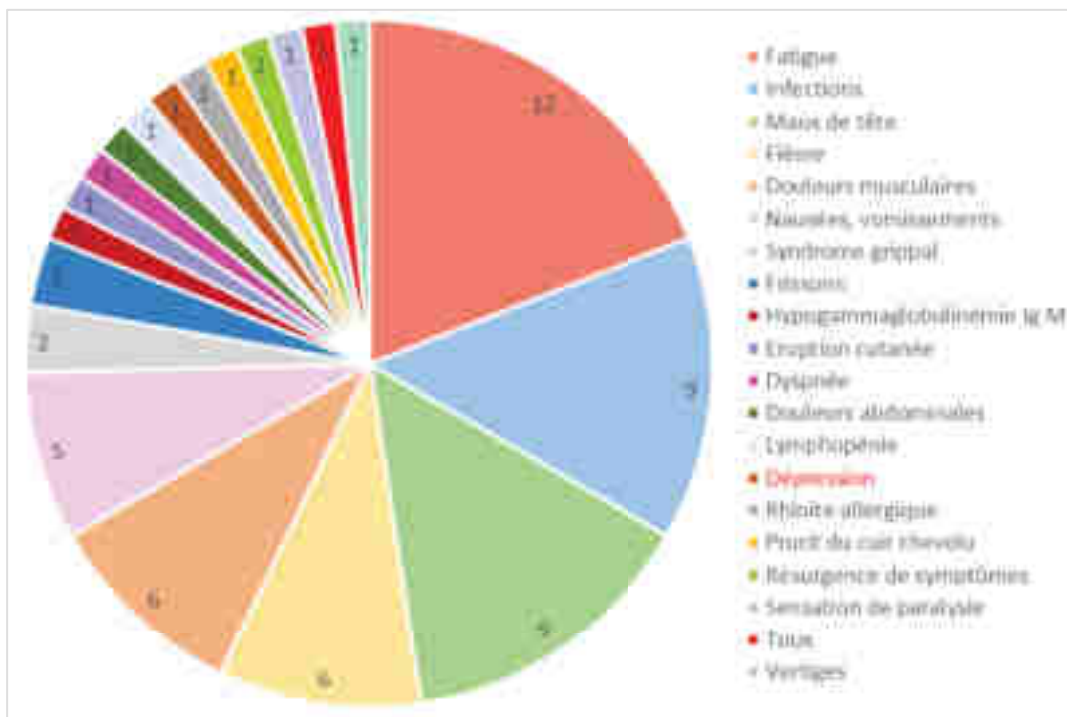


Figure 24 : Effets indésirables rencontrés par les patients suivis en ville et à l'hôpital

Tableau 10 : Données de tolérance de l'ofatumumab chez les patients suivis en ville et à l'hôpital

Tolérance	Hôpital (n = 125)	Ville (n=88)	Total (n=213)	<i>p-valeur</i>
Nombre total effets indésirables rapportés ; <i>n</i>	58	5	63	
Nombre de patients ayant présenté au moins un effet indésirable ; <i>n (%)</i>	27 (21,6)	3 (3,4)	30 (14,1)	< 0,001 ^{/=}
Nombre d'effets indésirables chez les patients qui y sont sujets; <i>n (%)</i>				
1	10 (37,0) ^a	2 (66,7) ^a	12 (40,0) ^a	0,548 [/]
2	8 (29,6) ^a	0 (0) ^a	8 (26,7) ^a	0,545 [/]
≥ 3	9 (33,3) ^a	1 (33,3) ^a	10 (33,3) ^a	1 [/]
Nombre moyen d'effets indésirables par patient sujet aux effets indésirables ; <i>m (SD)</i>	2,1 (0,9)	1,7 (0,9)	2,1 (0,9)	0,552 [^]
Durée moyenne entre début du traitement et survenue de l'effet indésirable (jours); <i>m (SD)</i>	24,7 (40,8)	20,0 (28,4)	24,3 (39,8)	0,828 [^]
Effets indésirables rencontrés ; <i>n (%)</i>				
Fatigue	11 (8,8)	1	12 (5,6)	0,017 ^{/=}
Infections	8 (6,4)	1	9 (4,2)	0,084 [/]
<i>Rhinopharyngite</i>	2 (1,6)	0 (0)	2 (0,9)	
<i>Pneumopathie</i>	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,5)	
<i>Parodontite</i>	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,5)	
<i>Tractus respiratoire supérieur</i>	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,5)	
<i>Herpès génital</i>	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,5)	
<i>Herpès buccal</i>	0 (0)	1 (1,1)	1 (0,5)	
<i>Non précisé</i>	2 (1,6)	0 (0)	2 (0,9)	
Maux de tête	9 (7,2)	0 (0)	9 (4,2)	0,011 ^{/=}
Douleurs musculaires	5 (4,0)	1 (1,1)	6 (2,8)	0,404 [/]
Fièvre	5 (4,0)	1 (1,1)	6 (2,8)	0,404 [/]
Nausées, vomissements	5 (4,0)	0 (0)	5 (2,3)	0,078 [/]
Frissons	2 (1,6)	0 (0)	2 (0,9)	0,513 [/]

Tolérance	Hôpital (n = 125)	Ville (n=88)	Total (n=213)	<i>p-valeur</i>
Syndrome grippal	2 (1,6)	0 (0)	2 (0,9)	0,513 [/]
Lymphopénie	0 (0)	1 (1,1)	1 (0,5)	0,413 [/]
Hypogammaglobulinémie IgM	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,5)	1 [/]
Eruption cutanée	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,5)	1 [/]
Dyspnée	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,5)	1 [/]
Douleurs abdominales	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,5)	1 [/]
Dépression	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,5)	1 [/]
Rhinite allergique	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,5)	1 [/]
Prurit du cuir chevelu	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,5)	1 [/]
Résurgence de symptômes	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,5)	1 [/]
Sensation de paralysie	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,5)	1 [/]
Toux	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,5)	1 [/]
Vertiges	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,5)	1 [/]
Nombre de patients pour lesquels un effet indésirable a entraîné l'arrêt définitif du traitement, <i>n (%)</i>	4 (3,2) ^b	0 (0)	4 (1,9)	0,144 [/]
Nombre de patients ayant présenté un effet indésirable grave ; <i>n (%)</i>	1 (0,8) ^c	0 (0)	1 (0,5)	1 [/]

SD = écart-type

[/]Test exact de Fisher

[^]Test de Student bilatéral

= valeur de $p < 0,05$

^a Ces pourcentages ont été calculés par rapport au nombre total de patients présentant au moins un effet indésirable

^b Symptômes ayant entraîné l'arrêt, par patient :

- Éruption cutanée et dyspnée
- Dépression
- Nausées et douleurs abdominales
- Sensation de paralysie quelques heures après injection

^c Dépression grave, hospitalisation d'une semaine en unité psychiatrique

Au cours de l'étude, le traitement par ofatumumab a été arrêté pour 10 patients, tous suivis à l'hôpital soit 4,7% de l'ensemble des patients. L'arrêt du traitement est survenu en moyenne après 158,3 jours de suivi (écart-type 89,2 jours), ce qui représente une durée de traitement d'environ 5 mois.

Les causes d'arrêt rencontrées étaient les suivantes : intolérance générale et convenance personnelle (1,6% de l'ensemble des patients chacune), grossesse ou désir de grossesse (1,6% des patients) et inefficacité du traitement (0,5% des patients). Parmi les patients ayant stoppé l'ofatumumab, 5 ont par la suite débuté un nouveau traitement et ce en moyenne 51,6 jours après l'arrêt de l'ofatumumab (écart-type 28,5 jours). Trois de ces patients ont débuté un traitement par cladribine et les deux autres ont entamé un traitement par ocrelizumab.

Tableau 11 : Données concernant l'arrêt du traitement par ofatumumab

Arrêt du traitement	Hôpital (n = 125)	Ville (n=88)	Total (n=213)	<i>p-valeur</i>
Nombre de patients ayant arrêté le traitement ; <i>n (%)</i>	10 (8,0)	0 (0)	10 (4,7)	0,006 [≠]
Durée moyenne de traitement à l'arrêt (jours) ; <i>m (SD)</i>	158,3 (89,2)		158,3 (89,2)	
Premier quartile	97,5		97,5	
Médiane	139,5		139,5	
Troisième quartile	162,5		162,5	
Minimum	3			
Maximum	424			
Causes d'arrêt ; <i>n (%)</i>				
Intolérance générale	3,5 (2,8) ^a		3,5 (1,6) ^a	
Convenance personnelle	3,5 (2,8) ^a		3,5 (1,6) ^a	
Grossesse, désir de grossesse	2 (1,6)		2 (0,9)	
Inefficacité	1 (0,8)		1 (0,5)	
Nombre de patients ayant démarré un nouveau traitement ; <i>n (%)</i>	5 (4,0)		5 (2,3)	
Durée moyenne entre arrêt de l'ofatumumab et le début d'un nouveau traitement (jours) ; <i>m (SD)</i>	51,6 (28,5)		51,6 (28,5)	
Nouveau traitement commencé ; <i>n (%)</i>				
Cladribine	2 (1,6)		2 (0,9)	
Ocrelizumab	3 (2,4) ^b		3 (1,4) ^b	

SD = écart-type

* Test du Chi²

[≠] = valeur de $p < 0,05$

^a Un patient a arrêté son traitement à la fois pour intolérance générale et convenance personnelle. Une pondération a donc été réalisée entre les deux causes : attribution de 0,5 point à chacune des causes

^b Un de ces patient a d'abord commencé un traitement par ocrelizumab, arrêté après 16 jours pour convenance personnelle. Un traitement par teriflunomide a ensuite été débuté.

III. Discussion

1. Comparaison ville-hôpital

L'un des objectifs de cette étude était de décrire et comparer deux groupes de patients atteints de sclérose en plaques et traités par ofatumumab (KESIMPTA®) : les patients suivis en ville en Alsace et les patients suivis par le service de neurologie de l'hôpital de Hautepierre.

Le groupe de patients suivis en ville est composé de patients plus âgés, d'après la moyenne d'âge et la répartition par tranches d'âge, que le groupe de patients suivis à l'hôpital. Aussi, les patients suivis à l'hôpital sont beaucoup plus atteints de début avec poussée (23,2%) que ceux en ville (11,4%), $p = 0,028$, et la durée moyenne de la maladie est 1,7 fois plus élevée chez les patients suivis en ville. Les patients suivis à l'hôpital sont donc généralement moins âgés et présentent une maladie moins avancée d'un point de vue temporel que les patients suivis en ville. Le score EDSS moyen est plus élevé en ville qu'à l'hôpital et la part de patients dont le score à l'initiation de l'ofatumumab est compris entre 0 et 2 est moins importante en ville qu'à l'hôpital. L'inverse a été observé pour les scores EDSS compris entre 2,5 et 5. Les patients suivis en ville présentent donc une maladie cliniquement plus avancée que les patients suivis à l'hôpital.

L'initiation du traitement par ofatumumab s'est faite plus tardivement en ville qu'à l'hôpital. En effet, le taux d'initiations était plus élevé à l'hôpital qu'en ville du 01/09/2021 au 15/01/2023 (mais cette tendance a été nettement inversée lors de la dernière période de l'étude, les initiations étant plus importantes en ville). L'ofatumumab étant le premier anti CD20 indiqué dans la sclérose en plaques disponible en ville, le délai de déploiement du traitement pourrait être plus long qu'à l'hôpital où des thérapies similaires sont prescrites depuis plusieurs années. L'initiation ou l'arrêt du traitement étant soumis à un accord du CRC-SEP depuis le 8 juin 2023, il aurait été intéressant de poursuivre l'observation afin de connaître l'impact de cette mesure sur l'instauration du traitement, notamment en ville. De plus, les principaux traitements précédant l'ofatumumab diffèrent entre la ville et l'hôpital, ce qui peut laisser paraître une nuance dans les choix de traitements réalisés en ville et à l'hôpital.

2. Efficacité du traitement

L'objectif premier de cette étude rétrospective était, d'une part, d'évaluer l'efficacité du traitement. Le taux de poussées après instauration du traitement, l'évolution du score EDSS et l'aggravation de l'IRM ont été déterminés pour les patients suivis à l'hôpital mais aussi pour ceux suivis en ville. L'atteinte ou non du NEDA-3 a également été déterminée pour les patients des deux groupes, cependant ce paramètre n'a pu être déterminé que pour une petite proportion des patients suivis en ville (4,5 %). En effet, les données portant sur l'EDSS et l'IRM n'étaient disponibles que pour très peu de patients

suivis en ville (15,9% et 5,7% respectivement). Les données concernant l'atteinte du NEDA-3 pour les patients suivis en ville sont donc difficilement exploitables et ne permettent pas de conclure sur l'efficacité du traitement pour ces patients.

L'atteinte du NEDA-3 n'a pas pu être déterminée pour une importante part des patients suivis à l'hôpital (59,2%) en raison de données EDSS ou IRM manquantes, ce qui limite les conclusions pouvant être émises quant à l'efficacité du traitement pour les patients suivis à l'hôpital.

Parmi les patients suivis à l'hôpital pour lesquels les données obtenues permettaient de déterminer l'atteinte ou non du NEDA-3, 70,6% avaient atteint le NEDA-3 à la fin de l'étude, soit après une durée moyenne de traitement de 321,0 jours.

A titre de comparaison, 47% des patients de l'étude ASCELPIOS ont atteint le NEDA durant la première année de traitement et 92,1% l'ont atteint à la deuxième année (110).

D'autres études rétrospectives, menées sur divers anti-CD20, présentent des résultats, bien que variables, très similaires à ceux obtenus dans notre étude en termes d'atteinte du NEDA.

Pour le rituximab, une première étude observationnelle, menée sur 89 patients atteints de formes récurrentes et progressives, a conclu que 74% des patients ont atteint le NEDA après 1 an de traitement et 76% l'ont atteint après 2 ans (111). Une seconde étude, réalisée sur 69 patients atteints de forme récurrente-rémittente, secondairement progressive ou progressive primaire, a permis de déterminer l'atteinte ou non du NEDA à 1 an pour 36 de ces patients. Après 1 an de traitement, 22 patients (soit 61,1%) avaient atteint le NEDA (112).

Concernant l'ocrelizumab, lors d'une étude menée sur 60 patients, atteints de formes récurrente-rémittente et secondairement progressive, 73% ont atteint le NEDA après 1 an d'étude (113). Une autre étude rapporte que 94% des patients, atteints uniquement de forme récurrente, ont atteint le NEDA après 1 an (114).

Le traitement semble donc efficace, tant pour limiter l'évolution clinique et la survenue de poussées que l'apparition et l'expansion de nouvelles lésions mais ces observations se limitent à un petit groupe de patients suivis à l'hôpital.

3. Tolérance et arrêt du traitement

L'objectif principal de l'étude consistait, d'autre part, à évaluer la tolérance du traitement. D'après les données que nous avons obtenues, le traitement est bien toléré par la plupart des patients. Au total, 14,1 % des patients ont présenté au moins un effet indésirable, ce qui est très inférieur aux 83,8 % rapportés par Hauser, Cross *et al.* dans une étude reposant sur ASCLEPIOS et ALITHIOS (107). Le nombre d'effets indésirables graves obtenus est également en deçà de celui indiqué dans cette même

étude (0,5% au total contre 9,7%). La même observation a été faite pour les effets indésirables menant à l'arrêt du traitement (1,9% pour cette étude contre 5,8% pour l'étude d'Hauser, Cross *et al.*), cependant la valeur obtenue pour les patients traités à l'hôpital, 3,2%, est plutôt proche des 5,8% décrits. Ces observations peuvent être expliquées par une sous-déclaration des effets indésirables dans le cadre de notre étude, notamment pour les patients suivis en ville. Les effets indésirables n'étant relevés que lors des visites chez le neurologue (en moyenne tous les 6 mois à 1 an), il est fortement possible que le patient omette de les évoquer lors de la visite.

Une autre étude, menée en vie réelle sur 127 patients suivis dans un hôpital allemand, rapporte une survenue d'effets indésirables chez 72,3% des patients lors de la première injection et ce taux passe à 27,7% pour les injections suivantes (115). Ces résultats se rapprochent de ceux que nous avons obtenus (21,6% des patients ont déclaré au moins un effet indésirable, toutes injections confondues). Les principaux effets indésirables décrits dans cette étude concordent avec ceux que nous avons relevés : maux de tête, douleurs musculaires, éruptions cutanées, fièvre, frissons, fatigue.

4. Limites de l'étude

Notre étude a permis d'obtenir un nombre important de données quant aux profils des patients suivis à l'hôpital et en ville et quant à l'efficacité et à la tolérance du traitement par ofatumumab.

Cependant, afin de bien appréhender et exploiter ces résultats, certaines limites de l'étude sont à prendre en compte.

Tout d'abord, s'agissant d'une étude rétrospective, les données exploitées ne sont souvent pas exhaustives, limitant les conclusions pouvant être émises quant aux résultats obtenus à partir de ces données. Beaucoup de données IRM et portant sur les scores EDSS des patients étaient manquantes lors de l'étude. Disposer de ces données aurait permis d'obtenir davantage d'informations portant sur la tolérance et l'efficacité du traitement.

Ensuite, la durée de notre étude, 1 an et 10 mois, est courte et a été réalisée sur peu de patients. Certains patients, inclus à la fin de la durée d'étude, n'ont été traités que quelques jours par ofatumumab. Une durée d'étude plus longue, idéalement de 3 à 5 ans, aurait permis d'évaluer la tolérance et l'efficacité du traitement à long terme, chez des patients ayant été exposés plus longtemps au traitement, et sur un plus grand nombre de patients.

De plus, les dossiers de certains patients ne contenaient pas d'informations depuis un certain temps. A la fin de l'étude, le traitement par ofatumumab a été considéré comme étant toujours en cours en se basant sur l'hypothèse qu'en cas d'arrêt ou de changement de traitement, le patient aurait sollicité son neurologue.

Enfin, l'observance du traitement par les patients n'a en aucun cas été évaluée. La première dose étant réalisée sous la surveillance d'un professionnel de santé, l'observance n'est donc garantie que pour cette première dose. Les administrations des doses suivantes sont réalisées en totale autonomie par le patient et ce en dehors du cadre médical, ce qui ne permet pas de surveiller la bonne observance du traitement.

Conclusion

L'ofatumumab (KESIMPTA®) est le premier anticorps monoclonal anti-CD20 disponible en ville et administré par auto-injection, permettant aux patients atteints de sclérose en plaques récurrente de gagner en autonomie vis-à-vis de leur traitement.

L'étude réalisée dans le cadre de cette thèse a permis de montrer que ce traitement est, en règle générale, bien supporté par les patients et permet, pour une partie d'entre eux, de limiter la survenue de poussées, l'aggravation de l'état clinique (score EDSS) ainsi que l'apparition et l'extension des lésions (IRM).

Ce travail a également permis de mettre en évidence les différences entre deux groupes de patients, ceux suivis en ville et ceux suivis au service de neurologie de l'hôpital de Hautepierre, ainsi que dans leur prise en charge.

Cependant, le travail réalisé a présenté de nombreuses limites, qui sont à prendre en compte dans l'appréciation des données qui en découlent.

Malgré les progrès réalisés ces dernières années dans sa prise en charge, notamment grâce à la mise sur le marché de nouveaux traitements tels que l'ofatumumab, la sclérose en plaques reste une pathologie incurable et handicapante, impactant non seulement la qualité de vie des patients mais également celle des aidants. L'étiologie de la maladie restant inconnue à ce jour, l'apparition de la pathologie est toujours imprévisible.

Les espoirs sont tournés vers la recherche afin d'une part de déterminer l'étiologie exacte de la pathologie, permettant ainsi de prévenir sa survenue, et d'autre part d'élaborer de nouvelles thérapies, afin d'améliorer continuellement les pronostics des patients.

A l'heure actuelle, quelques pistes sont en cours d'investigation, notamment l'inhibition de la tyrosine kinase de Bruton, qui joue un rôle majeur dans l'activation, la maturation et la différenciation des lymphocytes B, ou encore la transplantation de cellules souches hématopoïétiques autologues, qui permettrait d'éliminer puis de remplacer les cellules immunitaires auto-réactives (116,117).

Bibliographie

1. Inserm [Internet]. [cité 11 juin 2022]. Sclérose en plaques (SEP) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/sclerose-en-plaques-sep/>
2. Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin.* 1 nov 2016;34(4):919-39.
3. Définition et chiffres - Fondation Sclérose en plaques [Internet]. [cité 27 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.arsep.org/fr/168-d%C3%A9finition%20et%20chiffres.html>
4. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler J.* déc 2020;26(14):1816-21.
5. VIDAL [Internet]. [cité 9 juill 2022]. SEP : mise à disposition de KESIMPTA en ville et à l'hôpital. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/27848-sep-mise-a-disposition-de-kesimpta-en-ville-et-a-l-hopital.html>
6. Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf [Internet]. [cité 28 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/10/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf>
7. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris).* janv 2016;172(1):3-13.
8. Number of people with MS | Atlas of MS [Internet]. [cité 28 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.atlasofms.org/map/france/epidemiology/number-of-people-with-ms>
9. About MS [Internet]. EMSP. [cité 28 juin 2022]. Disponible sur: <https://emsp.org/about-ms/>
10. World Health Organization, Multiple Sclerosis International Federation. Atlas : multiple sclerosis resources in the world 2008. 2008;51.
11. Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol.* déc 2013;13(1):128.
12. MS international federation. Atlas of MS [Internet]. 2020 [cité 28 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.atlasofms.org/fact-sheet/france>
13. Leray E, Vukusic S, Debouverie M, Clanet M, Brochet B, Sèze J de, et al. Excess Mortality in Patients with Multiple Sclerosis Starts at 20 Years from Clinical Onset: Data from a Large-Scale French Observational Study. *Aktas O, éditeur. PLOS ONE.* 6 juill 2015;10(7):e0132033.
14. Masson E. EM-Consulte. [cité 17 juill 2022]. Infections à virus Epstein-Barr. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/663237/infections-a-virus-epstein-barr>
15. 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.* 21 janv 2022;375(6578):296-301.
16. Houen G, Trier NH, Frederiksen JL. Epstein-Barr Virus and Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2020;11:587078.

17. Alfredsson L, Olsson T. Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* avr 2019;9(4):a028944.
18. Arneil B. Multiple Sclerosis and Smoking. *Am J Med.* juill 2020;133(7):783-8.
19. Schreiner TG, Genes TM. Obesity and Multiple Sclerosis—A Multifaceted Association. *J Clin Med.* 18 juin 2021;10(12):2689.
20. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol.* 2019;26(1):27-40.
21. Wang X, Liang Z, Wang S, Ma D, Zhu M, Feng J. Role of Gut Microbiota in Multiple Sclerosis and Potential Therapeutic Implications. *Curr Neuropharmacol.* juill 2022;20(7):1413-26.
22. Shah S, Laplaud DA. Une origine plurifactorielle et des mécanismes auto-immuns. *Rev Prat.* 2022;72:7.
23. Halper June. *Advanced Concepts in Multiple Sclerosis Nursing Care.* 2^e éd. 2007.
24. Pelletier J. Dossier - Nouveaux critères diagnostiques et nouvelle classification de la SEP [Internet]. 2020 [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: https://www.arsep.org/library/media/other/docs_patients/Dossier-complet-L-109-fev-2020-Nouveaux-criteres-nouvelle-classification-SEP.pdf
25. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* sept 2015;15(9):545-58.
26. schwann-cell-vs-oligodendrocyte.gif (Image WEBP, 553 × 233 pixels) [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://loonylabs.files.wordpress.com/2020/03/schwann-cell-vs-oligodendrocyte.gif?w=553&zoom=2>
27. Démyélinisation.jpg (Image JPEG, 467 × 334 pixels) [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.cervco.fr/sites/default/files/media/maladies/cadasil/img5.jpg>
28. Fox EJ. Immunopathology of multiple sclerosis. *Neurology.* 2004;63(supplément 6):3-7.
29. Constantinescu C, Gran B. The essential role of t cells in multiple sclerosis: A reappraisal. *Biomed J.* 2014;37(2):34.
30. Dargahi N, Katsara M, Tselios T, Androutsou ME, de Courten M, Matsoukas J, et al. Multiple Sclerosis: Immunopathology and Treatment Update. *Brain Sci.* 7 juill 2017;7(12):78.
31. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *The Lancet.* avr 2018;391(10130):1622-36.
32. CNFS. Sclérose en plaques [Internet]. [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: <https://cnfs.ca/pathologies/sclerose-en-plaques>
33. Manjaly ZM, Harrison NA, Critchley HD, Do CT, Stefanics G, Wenderoth N, et al. Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* juin 2019;90(6):642-51.
34. Kwiatowski A. Fatigue et sclérose en plaques -ARSEP [Internet]. 2017 [cité 6 nov 2022]. Disponible sur: https://www.arsep.org/library/media/other/docs_patients/Fatigue-et-SEP-web-oct-2017.pdf

35. Nick ST, Roberts C, Billiodeaux S, Davis DE, Zamanifekri B, Sahraian MA, et al. Multiple sclerosis and pain. *Neurol Res.* nov 2012;34(9):829-41.
36. Solaro C, Trabucco E, Messmer Uccelli M. Pain and Multiple Sclerosis: Pathophysiology and Treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep.* janv 2013;13(1):320.
37. Patten SB, Marrie RA, Carta MG. Depression in multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry.* 3 sept 2017;29(5):463-72.
38. Solaro C, Gamberini G, Masuccio FG. Depression in Multiple Sclerosis: Epidemiology, Aetiology, Diagnosis and Treatment. *CNS Drugs.* févr 2018;32(2):117-33.
39. Symptômes et poussée - ARSEP [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.arsep.org/fr/170-symptomes%20et%20pouss%C3%A9e.html>
40. National Multiple Sclerosis Society [Internet]. [cité 4 oct 2022]. MS Symptoms. Disponible sur: <https://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis/MS-Symptoms>
41. Symptômes — Société canadienne de la SP [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://scleroseenplaques.ca/a-propos-de-la-sp/symptomes>
42. Dhanapalaratnam R, Markoulli M, Krishnan AV. Disorders of vision in multiple sclerosis. *Clin Exp Optom.* 2 janv 2022;105(1):3-12.
43. Seddone S, Marturano M, Bientinesi R, Lucchini M, Bassi P, Mirabella M, et al. Lower urinary tract disorders in multiple sclerosis patients: prevalence, clinical features, and response to treatments. *Neurourol Urodyn.* août 2021;40(6):1500-8.
44. Camilleri M. Gastrointestinal motility disorders in neurologic disease. *J Clin Invest.* 15 févr 2021;131(4):e143771.
45. Collette F, Salmon É. Fonctionnement exécutif et réseaux cérébraux. *Rev Neuropsychol.* 2014;6(4):256.
46. Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, Geurts JGG. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol.* oct 2020;19(10):860-71.
47. Drulovic J, Kusic-Tepavcevic D, Pekmezovic T. Epidemiology, diagnosis and management of sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg.* août 2020;120(4):791-7.
48. 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.
49. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav* [Internet]. sept 2015 [cité 5 nov 2022];5(9). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/brb3.362>
50. Oh J, Montalban X, Vidal-Jordana A. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(6):752-9.
51. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, et al. 2021 MAGNIMS–CMSC–NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* août 2021;20(8):653-70.

52. Hemond CC, Bakshi R. Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* mai 2018;8(5):a028969.
53. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 août 2013;84(8):909-14.
54. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *The Lancet.* avr 2017;389(10076):1336-46.
55. National Multiple Sclerosis Society [Internet]. [cité 24 janv 2023]. Clinically Isolated Syndrome (CIS). Disponible sur: [https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS/Clinically-Isolated-Syndrome-\(CIS\)](https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS/Clinically-Isolated-Syndrome-(CIS))
56. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol.* 1 févr 2012;11(2):157-69.
57. Solomon AJ, Naismith RT, Cross AH. Misdiagnosis of multiple sclerosis: Impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology.* 1 janv 2019;92(1):26-33.
58. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol.* déc 2014;14(1):58.
59. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1 nov 1983;33(11):1444-1444.
60. Kalincik T. Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and Management. A Systematic Review. *Neuroepidemiology.* 2015;44(4):199-214.
61. Brochet B. Le traitement des poussées sévères par échange plasmatique - Le courrier de la SEP. nov 2014;(141):18-9.
62. Jakimovski D, Kolb C, Ramanathan M, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. Interferon β for Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* nov 2018;8(11):a032003.
63. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology.* 1993;43(4):655-61.
64. Lalive PH, Neuhaus O, Benkhoucha M, Burger D, Hohlfeld R, Zamvil SS, et al. Glatiramer Acetate in the Treatment of Multiple Sclerosis: Emerging Concepts Regarding its Mechanism of Action. *CNS Drugs.* mai 2011;25(5):401-14.
65. Häusler D, Hajiyeva Z, Traub JW, Zamvil SS, Lalive PH, Brück W, et al. Glatiramer acetate immune modulates B-cell antigen presentation in treatment of MS. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation.* mai 2020;7(3):e698.
66. Kasindi A, Fuchs DT, Koronyo Y, Rentsendorj A, Black K, Koronyo-Hamaoui M. Glatiramer Acetate Immunomodulation: Evidence of Neuroprotection and Cognitive Preservation. *Cells.* 7 mai 2022;11(9):1578.
67. Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, Lincoln J, Cheriyan J, Szczepanowski K, et al. Efficacy of treatment of MS with IFN -1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology.* 9 juin 2009;72(23):1976-83.

68. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol.* oct 2008;7(10):903-14.
69. Blair HA. Dimethyl Fumarate: A Review in Relapsing-Relapsing MS. *Drugs.* déc 2019;79(18):1965-76.
70. Miller AE. An updated review of teriflunomide's use in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis Manag.* oct 2021;11(5):387-409.
71. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* mars 2014;13(3):247-56.
72. O'Connor P, Comi G, Benzerdjeb H, Miller A. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2011;
73. Roy R, Alotaibi AA, Freedman MS. Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulators for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs.* avr 2021;35(4):385-402.
74. VIDAL [Internet]. [cité 23 févr 2023]. Sclérose en plaques : mise à disposition de PONVORY, nouveau modulateur des récepteurs S1P. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/29033-sclerose-en-plaques-mise-a-disposition-de-ponvory-nouveau-modulateur-des-recepteurs-s1p.html>
75. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 4 févr 2010;362(5):387-401.
76. Haute Autorité de Santé (HAS). Avis de la Commission de la transparence - Mitoxantrone (NOVANTRONE) [Internet]. 2018 oct [cité 19 févr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16922_ELSEP_PICr%0c3%a9%0c3%a9val_avis3_CT16922.pdf
77. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 4 févr 2010;362(5):416-26.
78. Type d'anticorps monoclonaux [Acthera] [Internet]. [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/04_type.html
79. Khoy K, Mariotte D, Defer G, Petit G, Toutirais O, Le Mauff B. Natalizumab in Multiple Sclerosis Treatment: From Biological Effects to Immune Monitoring. *Front Immunol.* 24 sept 2020;11:549842.
80. Polman CH, Miller DH, Wajgt A, Sandrock AW. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;
81. Margoni M, Preziosa P, Filippi M, Rocca MA. Anti-CD20 therapies for multiple sclerosis: current status and future perspectives. *J Neurol.* mars 2022;269(3):1316-34.
82. Chisari CG, Sgarlata E, Arena S, Toscano S, Luca M, Patti F. Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review. *J Neurol.* janv 2022;269(1):159-83.

83. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 19 janv 2017;376(3):221-34.
84. 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.
85. Evan JR, Bozkurt SB, Thomas NC, Bagnato F. Alemtuzumab for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Biol Ther.* 4 mars 2018;18(3):323-34.
86. Haute Autorité de Santé (HAS). Avis de la commission de transparence - Alemtuzumab (LEMTRADA) [Internet]. 2014 avr [cité 10 mars 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-11/lemtrada_23042014_retrait_ct13393.pdf
87. Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Alemtuzumab (LEMTRADA) : Restrictions d'utilisation en raison d'effets indésirables graves. 2021.
88. Cree BAC, Cutter G, Wolinsky JS, Freedman MS, Comi G, Giovannoni G, et al. Safety and efficacy of MD1003 (high-dose biotin) in patients with progressive multiple sclerosis (SPI2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* déc 2020;19(12):988-97.
89. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler J.*
90. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 24 avr 2018;90(17):777-88.
91. Bayas A, Berthele A, Hemmer B, Warnke C, Wildemann B. Controversy on the treatment of multiple sclerosis and related disorders: positional statement of the expert panel in charge of the 2021 DGN Guideline on diagnosis and treatment of multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum diseases and MOG-IgG-associated disorders. *Neurol Res Pract.* déc 2021;3(1):45.
92. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Multiple sclerosis in adults: management. 22 juin 2022;
93. Bigaut K, Cohen M, Durand-Dubief F, Maillart E, Planque E, Zephir H, et al. How to switch disease-modifying treatments in multiple sclerosis: Guidelines from the French Multiple Sclerosis Society (SFSEP). *Mult Scler Relat Disord.* août 2021;53:103076.
94. Di Stefano G, De Stefano G, Di Lionardo A, Cruccu G, Truini A. Pharmacotherapeutic Options for Managing Pain in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs.* juill 2020;34(7):749-61.
95. Otero-Romero S, Sastre-Garriga J, Comi G, Hartung HP, Soelberg Sørensen P, Thompson AJ, et al. Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: Systematic review and consensus paper. *Mult Scler J.* oct 2016;22(11):1386-96.
96. Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). RCP Fampyra [Internet]. 2011 [cité 23 mars 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fampyra-epar-product-information_fr.pdf

97. GlaxoSmithKline. A Double-blind, Randomized, Placebo Controlled, Multicenter, Dose-finding Trial of Ofatumumab in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients [Internet]. clinicaltrials.gov; 2017 mars [cité 6 avr 2023]. Report No.: NCT00640328. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00640328>
98. KESIMPTA [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.espaceinfirmier.fr/produits/220117-kesimpta.html>
99. antibodies-online. Anticorps [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.anticorps-enligne.fr/resources/16/1208/anticorps/>
100. Du J, Yang H, Guo Y, Ding J. Structure of the Fab fragment of therapeutic antibody Ofatumumab provides insights into the recognition mechanism with CD20. *Mol Immunol.* juill 2009;46(11-12):2419-23.
101. de Sèze J, Maillart E, Gueguen A, Laplaud DA, Michel L, Thouvenot E, et al. Anti-CD20 therapies in multiple sclerosis: From pathology to the clinic. *Front Immunol.* 23 mars 2023;14:1004795.
102. Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Résumé des caractéristiques du produit - Kesimpta [Internet]. [cité 19 juin 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information_fr.pdf
103. Ministère de la santé et de la prévention. Journal Officiel de la République Française - Arrêté du 5 juin 2023 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. 2023.
104. 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.
105. Bar-Or A, Grove RA, Austin DJ, Tolson JM, VanMeter SA, Lewis EW, et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The MIRROR study. *Neurology.* 15 mai 2018;90(20):e1805-14.
106. 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.
107. Hauser SL, Cross AH, Winthrop K, Wiendl H, Nicholas J, Meuth SG, et al. Safety experience with continued exposure to ofatumumab in patients with relapsing forms of multiple sclerosis for up to 3.5 years. *Mult Scler J.* 1 mars 2022;135245852210797.
108. Parks NE, Flanagan EP, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM. NEDA treatment target? No evident disease activity as an actionable outcome in practice. *J Neurol Sci.* déc 2017;383:31-4.
109. Bar-Or A, Wiendl H, Montalban X, Alvarez E, Davydovskaya M, Delgado SR, et al. Rapid and sustained B-cell depletion with subcutaneous ofatumumab in relapsing multiple sclerosis: APLIOS, a randomized phase-2 study. *Mult Scler J.* mai 2022;28(6):910-24.
110. Gärtner J, Hauser SL, Bar-Or A, Montalban X, Cohen JA, Cross AH, et al. Efficacy and safety of ofatumumab in recently diagnosed, treatment-naïve patients with multiple sclerosis: Results from ASCLEPIOS I and II. *Mult Scler J.* 10 mars 2022;135245852210788.

111. Yamout BI, El-Ayoubi NK, Nicolas J, El Kouzi Y, Khoury SJ, Zeineddine MM. Safety and Efficacy of Rituximab in Multiple Sclerosis: A Retrospective Observational Study. *J Immunol Res*. 12 nov 2018;2018:1-9.
112. Bellinvia A, Prestipino E, Portaccio E, Razzolini L, Fonderico M, Fratangelo R, et al. Experience with rituximab therapy in a real-life sample of multiple sclerosis patients. *Neurol Sci*. oct 2020;41(10):2939-45.
113. Garcia-Cañibano B, Ouanes S, Ganesan GS, Yousuf W, Humos B, Baig T, et al. Real-world experience of ocrelizumab in multiple sclerosis in an Arab population. *J Drug Assess*. 15 déc 2021;10(1):106-13.
114. Sempere AP, Berenguer-Ruiz L, Borrego-Soriano I, Burgos-San Jose A, Concepcion-Aramendia L, Volar L, et al. Ocrelizumab in Multiple Sclerosis: A Real-World Study From Spain. *Front Neurol*. 15 janv 2021;11:592304.
115. Klimas R, Karl AS, Poser PL, Sgodzai M, Theile-Ochel S, Gisevius B, et al. Über ein Jahr B-Zell-gerichtete Therapie mit Ofatumumab s.c.: erste Ergebnisse einer prospektiven, patientenzentrierten Real-world-Beobachtungsstudie. *Nervenarzt* [Internet]. 12 avr 2023 [cité 14 sept 2023]; Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s00115-023-01470-y>
116. Schneider R, Oh J. Bruton's Tyrosine Kinase Inhibition in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. nov 2022;22(11):721-34.
117. Muraro PA, Martin R, Mancardi GL, Nicholas R, Sormani MP, Saccardi R. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. juill 2017;13(7):391-405.
118. EDMUS :: Échelle EDSS [Internet]. [cité 27 sept 2023]. Disponible sur: https://www.edmus.org/fr/proj/ms_edss.html

Annexes

Annexe n°1 : échelle EDSS (59,118)

Score	Critères
0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minimal d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minimal dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minimale de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minimale, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).

Score	Critères
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10	Décès lié à la SEP

Liste des systèmes fonctionnels (SF) :

- Pyramidal
- Cérébelleux
- Tronc cérébral
- Sensoriel
- Vésical et intestinal
- Visuel
- Cérébral (mental)

Grille de recueil
« Utilisation de l'Ofatumumab chez les patients atteints de sclérose en plaques »

I. Caractéristiques du patient

Patient n° : _____

Identifiant EDMUS : _____

Sexe : M F

Date de naissance : (JJ/MM/AAAA) : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Lieu de suivi : Hôpital Ville

II. Données relatives à la sclérose en plaques

Forme de SEP diagnostiquée : _____

Date de diagnostic : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Evolution du score EDSS :

Date évaluation clinique	Score EDSS

Suivi IRM :

Date de l'IRM (JJ/MM/AAAA)	Date de l'IRM précédente (JJ/MM/AAAA)	Si aggravation entre les deux IRM : type d'aggravation

Historique des dernières poussées :

Date de début (JJ/MM/AAAA)	Durée (jours)	Sémiologie	Traitement(s)

Historique des traitements relatifs à la sclérose en plaques :

DCI	Date de début (JJ/MM/AAAA)	Date de dernière prise (JJ/MM/AAAA)	Motif d'arrêt	Effets indésirables

III. Initiation du traitement par Ofatumumab

Date de la première injection : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|_|

Patient naïf ? Oui Non

Score EDSS à l'initiation : _____

IV. Suivi du traitement par Ofatumumab

Effets indésirables rencontrés :

Manifestation	Date d'apparition (JJ/MM/AAAA)	Effet indésirable grave ? (oui/non)

Traitement toujours en cours ? Oui Non

Si arrêt, date de l'arrêt : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|_|

Si arrêt, cause(s) de l'arrêt : _____

Si arrêt, traitement suivant : _____ Date d'initiation : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|_|

Évaluation du score EDSS durant le traitement :

Date évaluation clinique (JJ/MM/AAAA)	Score EDSS

Évolution du score EDSS depuis l'initiation du traitement (nombre) : _____

Suivi IRM :

Date de l'IRM (JJ/MM/AAAA)	Date de l'IRM précédente (JJ/MM/AAAA)	Si aggravation entre les deux IRM : type d'aggravation

Survenue de poussée depuis l'initiation ? Oui Non

Si survenue de poussées, remplir le tableau suivant :

Date de début (JJ/MM/AAAA)	Durée (jours)	Sémiologie	Traitement(s)

V. Fin de l'étude

Date de fin de l'étude : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Statut du traitement à la fin de l'étude : Arrêté En cours

NEDA atteint ? Oui Non N/A

Si Non ou N/A, préciser la raison : _____



FICHE SIGNALÉTIQUE

NOM : BETSCH

PRENOM : Colyne

Née le 2 avril 1999 à Colmar (68)

Utilisation de l'ofatumumab chez les patients atteints de sclérose en plaques

Use of ofatumumab in patients with multiple sclerosis

Date et lieu de soutenance : 20 octobre 2023

Faculté de Pharmacie de Strasbourg

N° d'ordre :

RESUME

La sclérose en plaques est une pathologie neurodégénérative auto-immune provoquée par la destruction, par les lymphocytes, de la gaine de myéline des neurones. Cette maladie se traduit par un handicap irréversible, dégradant la qualité de vie des patients atteints. L'étiologie de la maladie est toujours inconnue et aucun traitement curatif n'a, pour le moment, été mis au point. Cependant, l'arsenal thérapeutique s'est élargi au cours des dernières années avec notamment la mise sur le marché des anti-CD20, anticorps monoclonaux ciblant les lymphocytes B. L'ofatumumab (KESIMPTA®), est le premier de cette classe à être disponible en ville et à être auto-injectable. L'objectif principal de ce travail est de d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ofatumumab sur deux groupes : les patients suivis en ville en Alsace et ceux suivis au service de Neurologie de l'Hôpital de Hautepierre. L'objectif second est de comparer les deux groupes de l'étude.

Multiple sclerosis is a neurodegenerative and autoimmune pathology caused by myelin destruction by lymphocytes. This disease causes a non-reversible disability that worsens the patient's quality of life. Multiple sclerosis aetiology is still unknown et no curative treatment is available. However, many treatments were developed these last years like anti-CD20 antibodies. Ofatumumab (KESIMPTA®) is the first anti-CD20 antibody available in community pharmacy and to be administered by self-injection. The main objective of this work is to assess ofatumumab tolerance and efficacy in two groups of patients treated by ofatumumab: patients followed-up in community and patients followed-up at Hautepierre hospital. The secondary objective is to compare the two groups of the study.

Mots clés :

Sclérose en plaques – Ofatumumab – Anti-CD20 – Anticorps monoclonal

Nom du directeur de thèse : Dr Yasmine NIVOIX