



HAL
open science

Actualités thérapeutiques dans la sclérose en plaques

L. Michel

► **To cite this version:**

L. Michel. Actualités thérapeutiques dans la sclérose en plaques. *Pratique Neurologique - FMC*, 2019, 10 (3), pp.183-186. 10.1016/j.praneu.2019.07.014 . hal-02281615

HAL Id: hal-02281615

<https://hal-univ-rennes1.archives-ouvertes.fr/hal-02281615>

Submitted on 20 Jul 2022

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

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



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

Actualités thérapeutiques dans la Sclérose en Plaques *Therapeutic news in Multiple Sclerosis*

Laure Michel^{1,2,3*}

¹ Univ Rennes, CHU Rennes, Neurology, Inserm, CIC 1414 [(Centre d'Investigation Clinique de Rennes)], F-35000 Rennes, France.

² UMR_S 1236, Univ Rennes 1, Inserm, Etablissement Français du sang Bretagne, Labex IGO, F-35000 Rennes, France

³ Laboratoire SITI, CHU Rennes, Etablissement Français du Sang Bretagne, F-35000 Rennes, France

*Adresse de correspondance : Laure Michel, Service de Neurologie, 2 rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes Cedex 9

Mail : Laure.michel@chu-rennes.fr

Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie qui a vue s'élargir de manière considérable son arsenal thérapeutique ces dix dernières années, essentiellement dans la forme rémittente de maladie. Cependant, des progrès considérables ont été, et sont actuellement en cours dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la SEP progressive et un traitement a obtenu l'AMM en 2018 pour un sous-groupe de patients atteint de cette forme de maladie. Plusieurs molécules sont également en développement (phase II et III) et s'avèrent prometteuses pour ralentir la progression du handicap.

La SEP Rémittente

Deux molécules ont obtenu l'AMM en 2018 dans la Sclérose en plaques de forme rémittente : l'ocrelizumab et la cladribine.

L'Ocrelizumab

Mode d'action

L'Ocrelizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre CD20, glycoprotéine exprimée du stade pré B au stade plasmablaste (mais non par les plasmocytes). Cet anticorps entraîne ainsi une déplétion en lymphocytes B (LB) naïfs, mémoires et en plasmablastes. La liaison de ces anticorps aux LB entraîne leur élimination (par activation du complément et par cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps) persistant 6 à 8 mois sans réduction significative des taux d'Igs (dans un premier temps). C'est donc probablement la disparition des fonctions cellulaires des LB (présentation antigénique, sécrétion cytokinique) qui explique principalement l'efficacité des anticorps anti CD20 [1, 2].

Les principales études

Une première étude de phase II publiée en 2011 [3] a suggéré une efficacité à 6 mois sur le nombre de lésions T1 Gd⁺ de l'ocrelizumab versus placebo et versus Interféron b-1a (IFNb-1a). Ces résultats ont par la suite été confirmées par les études OPERA I et OPERA II [4]. Ces deux essais cliniques ont inclus 821 et 835 patients atteints de SEP rémittente ayant débuté leur maladie en moyenne 6,7 ans avant l'inclusion, et qui présentaient un EDSS moyen à 2,8. Plus de 70% de ces patients étaient naïfs de traitement à l'inclusion. Les patients devaient présenter une maladie active (deux poussées dans les deux ans ou une poussée dans l'année). 827 patients

ont ainsi été traités par de l'ocrelizumab 600mg/6 mois et 829 par de l'IFNb-1a sur une durée de deux ans.

A deux ans, l'ocrelizumab a ainsi démontré son efficacité sur le critère principal de jugement avec une réduction du taux annualisé de poussées de 46% en comparaison à l'IFNb-1a. L'ocrelizumab réduit également le risque de progression du handicap (confirmé à 3 mois) en comparaison à l'IFN (9.1% vs 13.6%).

Concernant la tolérance, 34% des patients traités par ocrelizumab ont présenté au moins un épisode de réaction à la perfusion. La plupart de ces réactions sont survenues à la première perfusion et étaient légères à modérées. Un cas de bronchospasme sévère a été rapporté dans cette étude. Sur le plan infectieux, il a été retrouvé un taux d'infections herpétiques plus important dans le groupe ocrelizumab (5.9 vs 3.4%), mais également d'infections respiratoires hautes, d'infections urinaires et de nasopharyngites dans les études d'extension (Hauser S et al. October 10–12, 2018.ECTRIMS Poster, P1229). A noter par ailleurs, qu'en septembre 2018, 7 cas confirmés de LEMP ont été rapportés chez des patients ayant reçus de l'ocrelizumab, 6/7 cas sont survenus quelques mois après l'arrêt d'un traitement par natalizumab chez des patients JCV⁺, et le dernier cas après l'arrêt d'un traitement par fingolimod (Hauser S et al. October 10–12, 2018.ECTRIMS Poster, P1229). La majorité de ces cas semble plutôt relié au traitement antérieur, mais cela nous incite à la prudence quant aux switchs proposés natalizumab-ocrelizumab chez les patients JCV⁺.

Obtention de l'AMM et indications

Ocrevus® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie (voir [rubrique 5.1](#)) (https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT16878_OCREVUS_PICins_SEPR_avis2_CT16878_def.pdf).

La commission de transparence a considéré qu'Ocrevus® :

- apporte une amélioration de service médical rendu modérée (ASMR III) versus IFNb-1a chez les patients atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire, mais...
- n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de SEP-R très active ou sévère.

En pratique

Ocrevus® est un traitement de première ou deuxième intention dans toutes les formes actives de sclérose en plaques récurrentes (SEP-RR ou SEP-SP avec poussées). Sa supériorité a été établie versus interféron b-1a chez des patients majoritairement atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire.

La Cladribine

Mode d'action

La cladribine est une prodrogue qui est rapidement absorbée par les cellules après administration. Elle est phosphorylée, à l'intérieur de la cellule, en 2-chlorodésoxyadénosine-5'-triphosphate (CdATP), nucléotide actif, par la désoxycytidine kinase (dCK). L'accumulation de CdATP active est principalement observée dans les cellules dotées d'une forte activité dCK et d'une faible activité déoxynucléotidase, en particulier dans les lymphocytes et autres cellules hématopoïétiques. Contrairement aux autres analogues nucléosidiques, la cladribine est cytotoxique à la fois pour les cellules à prolifération rapide et pour les cellules au repos.

Les principales études

L'étude CLARITY, publiée en 2010 [5], rapporte l'efficacité de la cladribine (deux doses testées : 3.5 mg/kg ; 5.25mg/kg) versus placebo chez des patients atteints de SEP rémittente sur le taux de poussées à deux ans. Cette étude de phase III a ainsi inclus 1326 patients présentant une SEP rémittente active (au moins une poussée dans l'année). Près de 70% des patients de cette étude étaient naïfs de traitement avec un début de maladie d'une durée moyenne de 9 ans. A deux ans, le taux annualisé de poussées était significativement réduit dans les deux bras cladribine vs placebo (0.14 et 0.15 vs 0.33), correspondant à une réduction relative de 57 et 54%. Une efficacité importante sur les paramètres d'imagerie fut également rapportée.

Suite à cette première étude, et en raison d'un premier refus d'AMM européenne, une étude d'extension a été réalisée sur deux ans [6]. Les patients du groupe placebo initial ont alors recus de la cladribine 3.5mg/Kg pendant deux ans (groupe PC), alors que les patients des groupes cladribine ont été re randomisés pour recevoir soit du placebo, soit de la cladribine 3.5mg/Kg (CC ou CP). L'efficacité observée dans CLARITY fut ainsi maintenue dans ces deux années d'extension dans le groupe de patients CP, et équivalente à celle du groupe CC avec plus de 75% des patients sans poussées dans chaque groupe durant ces deux années d'extension. Cette étude d'extension a permis ainsi de démontrer un effet inducteur de la cladribine, qui permet de ne pas retraiter les patients après 2 ans.

Concernant la tolérance, l'effet secondaire le plus rapporté, en rapport avec le mécanisme d'action de cette molécule, est la lymphopénie. 25% des patients de l'étude CLARITY extension ont ainsi présenté une lymphopénie grade 3 ou 4 pendant l'étude. A noter cependant que toutes ces lymphopénies avaient régressé avant la fin de l'étude. Un taux plus élevé également d'infections à VZV (zona) a pu être noté dans les groupes cladribine. Aucun cas de LEMP n'a été rapporté ce jour chez un patient SEP traité par cladribine.

Obtention de l'AMM et Indications

Mavenclad® est indiqué chez les adultes dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM) (voir rubrique 5.1 HAS).

Le Service Médical Rendu a été jugé insuffisant par la commission de transparence pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

En Pratique

L'avis négatif de la commission de transparence sur le SMR du Mavenclad® limite aujourd'hui sa prescription en France en raison de l'absence de remboursement.

La SEP Progressive

Jusqu'à ce jour, les essais cliniques réalisés dans la SEP de forme primaire progressive (PP) ont été un échec à ralentir la progression du handicap. Les avancées dans l'immunopathogénie de la SEP progressive ont permis récemment de pointer le rôle fondamental des Lymphocytes B. Un premier essai clinique, OLYMPUS, avait ainsi testé le rituximab (anticorps chimérique anti CD20) versus placebo chez 439 patients atteints de SEP PP. Même si le critère principal de jugement était revenu négatif, une sous analyse avait permis de montrer l'intérêt de ce type de traitement chez les patients jeunes (< 51 ans) et présentant une activité inflammatoire [7].

L'Ocrelizumab

L'étude principale

ORATORIO est une étude de phase III incluant 732 patients atteint de forme PP de maladie et randomisés pour recevoir de l'ocrelizumab ou du placebo sur une durée de 2 ans [8]. Le critère principal de jugement retenu dans cette étude était donc le délai de progression (confirmée à 3 mois). Cette étude a ainsi montré une réduction significative (32.9 vs 39.3%, p=0.03) du risque

de progression du handicap chez les patients traités, avec une efficacité qui semble plus importante chez les patients présentant une activité inflammatoire radiologique.

A noter que lors d'Oratorio, le groupe de patients traités par ocrelizumab a présenté plus de cancers (11 cas dont 4 cancers du sein et 3 carcinomes baso cellulaires) en comparaison au groupe placebo (2 cas). La réalité de ce risque sera à réévaluer lors des études d'extension, même si les comparaisons récentes faites par rapport à des registres de patients SEP existant ne confirment pas ce risque [9].

Obtention de l'AMM et indication

Ocrevus® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau du handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire.

Dans cette indication, la Commission de transparence a considéré qu'Ocrevus® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de la sclérose en plaques primaire progressive.

Quelques molécules en développement

Le Siponimod

Mode d'action

Le siponimod est un antagoniste fonctionnel des récepteurs de la Sphingosine 1 Phosphate-1 (S1P1) et S1P5. Tout comme le fingolimod, il permet ainsi de diminuer la sortie des lymphocytes des ganglions lymphatiques et, ainsi, de limiter la circulation vers le SNC. Le siponimod traverse la barrière hémato encéphalique (BHE) et certaines études précliniques suggèrent qu'il pourrait limiter la neurodégénérescence et promouvoir la remyélinisation. Il existe en effet des récepteurs S1P5 et S1P1 sur les cellules gliales du SNC [10].

L'étude principale

EXPAND est une étude de phase III randomisée en double aveugle comparant le siponimod au placebo chez 1645 patients atteints de forme secondairement progressive de SEP [11]. Cette étude, réalisée sur une durée médiane de 21 mois, a ainsi mis en évidence réduction relative du risque de progression (confirmé à 3 mois) de 21% (26% vs 32%) dans le groupe siponimod. De manière non surprenante, le siponimod est également efficace pour réduire l'activité inflammatoire de la maladie avec une réduction significative du risque de poussées et du nombre de nouvelles lésions T2 à l'IRM.

Les analyses en sous-groupes suggèrent une efficacité plus importante chez les patients plus jeunes, avec un EDSS plus bas et présentant des poussées dans les 2 ans précédant la mise en place du traitement. La tolérance semble équivalente à celle rapportée avec le fingolimod.

Une étude d'extension est actuellement en cours pour évaluer les effets de cette molécule à plus long terme.

Le laboratoire Novartis a déposé un dossier de demande d'AMM européenne pour cette molécule dans la SEP SP.

L'Ibudilast

Mode d'action

L'ibudilast est une molécule disponible en Asie dans le traitement de l'asthme et des vertiges post AVC. C'est un inhibiteur des phosphodiésterases qui a également la capacité d'inhiber le récepteur TLR-4 présent sur certaines cellules immunitaires, mais également de bloquer MIF (Facteur inhibiteur de la migration des macrophages). L'ibudilast traverse la BHE et est donc suspect d'avoir des effets directement au sein du SNC.

L'étude principale

Une étude de Phase II (SPRINT-MS) a récemment été publiée chez 255 patients atteints de forme progressive (PP et SP) de SEP [12]. L'ibudilast a ainsi été comparé au placebo sur un critère principal d'évolution de l'atrophie cérébrale. Il a ainsi montré une réduction significative de l'atrophie (-48%) en comparaison au placebo à 2 ans.

Concernant sa tolérance, ont été essentiellement rapportés : des troubles digestifs, céphalées, et des troubles dépressifs. Une étude de phase III devrait voir prochainement le jour.

Conclusion

Alors que le paysage thérapeutique de la SEP récurrente s'est considérablement élargi ces dernières années, nous restons toujours démunis pour lutter contre la progression de cette maladie. Cependant, des espoirs sont permis avec le développement de plusieurs molécules dans la SEP progressive actuellement à l'essai ; et l'arrivée récente de l'ocrelizumab pour un sous-groupe de patients progressifs « inflammatoires ».

De manière complémentaire à l'arrivée de nouveaux traitements, des algorithmes/applications permettant de prédire la réponse thérapeutique chez nos patients sont actuellement en cours de création et devraient contribuer à une amélioration de la prise en charge des patients SEP.

Liens d'intérêts

LM a reçu des honoraires comme consultante et pour des symposiums/réunions de la part de Roche, Novartis, Teva, Sanofi genzyme, Biogen et Merck Serono.

Références:

1. Bar-Or A, Fawaz L, Fan B, Darlington PJ, Rieger A, Ghorayeb C, et al. Abnormal B-cell cytokine responses a trigger of T-cell-mediated disease in MS? *Ann Neurol*. 2010 Apr;67(4):452-61.
2. Weber MS, Prod'homme T, Patarroyo JC, Molnarfi N, Karnezis T, Lehmann-Horn K, et al. B-cell activation influences T-cell polarization and outcome of anti-CD20 B-cell depletion in central nervous system autoimmunity. *Ann Neurol*. 2010 Sep;68(3):369-83.
3. Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2011 Nov 19;378(9805):1779-87.
4. 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*. 2017 Jan 19;376(3):221-34.
5. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sorensen P, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):416-26.
6. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2018 Oct;24(12):1594-604.
7. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009 Oct;66(4):460-71.
8. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):209-20.
9. S.L. Hauser , L. Kappos , X. Montalban , R. Hughes , H. Koendgen , J. McNamara , A. Pradhan , D. Wormser , J.S. Wolinsky. Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple scléroses. ECTRIMS Online Library. Hauser S. Oct 12, 2018; 229069
10. Behrangi N, Fischbach F, Kipp M. Mechanism of Siponimod: Anti-Inflammatory and Neuroprotective Mode of Action. *Cells*. 2019 Jan 7;8(1).
11. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1263-73.
12. Fox RJ, Coffey CS, Conwit R, Cudkowicz ME, Gleason T, Goodman A, et al. Phase 2 Trial of Ibudilast in Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018 Aug 30;379(9):846-55.