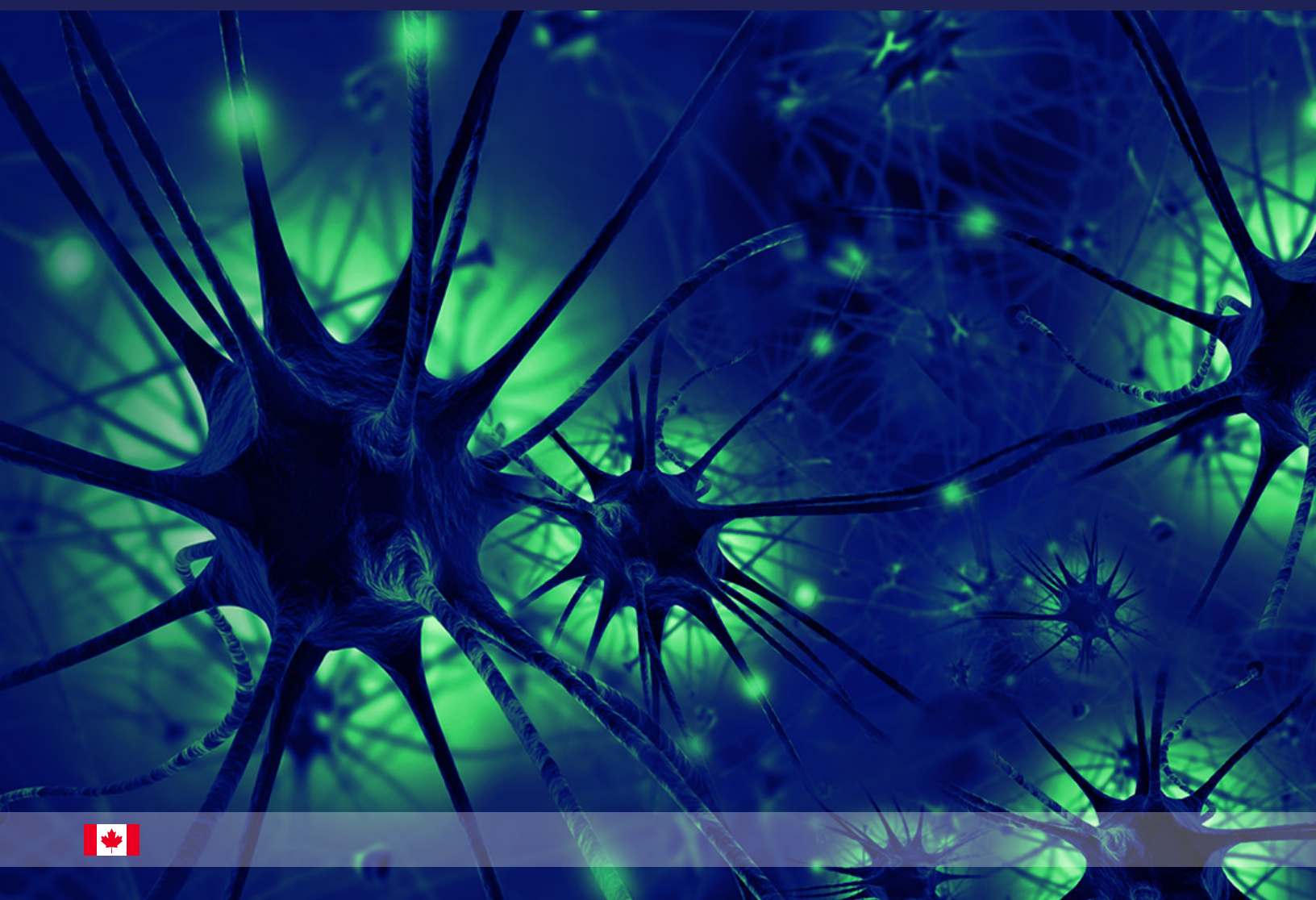


Thérapies à haute efficacité de la sclérose en plaques au stade précoce : Quels traitements par lymphocytes B et pourquoi?

Soutenue par un financement éducatif indépendant de Novartis Canada



Public cible

Cette activité est destinée aux neurologues, médecins généralistes et professionnels de santé (PS) canadiens traitant des patients atteints de sclérose en plaques (SEP).

Objectif

L'objectif de cette activité est de permettre aux apprenants d'utiliser des thérapies à haute efficacité dès le début de la sclérose en plaques et de faire la différence entre les thérapies par lymphocytes B.

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette activité, les participants

Auront des meilleures connaissances dans les aspects suivants :

- Avantages et limites de l'utilisation précoce de thérapies à haute efficacité dans la sclérose en plaques
- Différences d'efficacité et de tolérance entre les thérapies de la sclérose en plaques au moyen des lymphocytes B

Auront de meilleures aptitudes dans les aspects suivants :

- Sélection des thérapies par lymphocytes B en fonction du profil du patient atteint de sclérose en plaques



Dr Jiwon Oh, MD, PhD, FRCPC

Professeur associé de neurologie
Directeur médical, Programme de
BARLO Sclérose en plaques
Hôpital St. Michael
Université de Toronto
Toronto, Ontario, Canada



Dr Fraser Clift, MD, FRCPC

Professeur associé de neurologie
Université Memorial de Terre-Neuve
St. John's, Terre-Neuve-et-Labrador, Canada



Dr Michael Barnett, MBBS, FRACP, PhD

Professeur de neurologie
Directeur, Unité des essais cliniques sur la
sclérose en plaques de la Royal Prince Alfred
hospital (RPAH)
Brain and Mind Centre
Codirecteur, MS Research Australia Brain Bank
Royal Prince Alfred Hospital
Sydney, New South Wales, Australia



Dr Reza Vosoughi, MD, FRCPC

Professeur associé de neurologie
Hôpital St. Michael
Toronto (Ontario), Canada

Medscape
EDUCATION CANADA

Thérapies à haute efficacité de la sclérose en plaques au stade précoce

Quels traitements par lymphocytes B et pourquoi?

MODÉRATEUR

Dr Jiwon Oh, MD, PhD, FRCPC
Professeur associé de neurologie
Directeur médical, Programme de BARLO
Sclérose en plaques
Hôpital St. Michael's
Université de Toronto
Toronto, Ontario, Canada

Dr Jiwon Oh, MD, PhD, FRCPC : Bonjour à tous, Je m'appelle Jiwon Oh et je suis professeur associé à la division de neurologie de l'Hôpital St. Michael's, à l'Université de Toronto (Canada). Bienvenue à ce programme éducatif intitulé « Thérapies à haute efficacité de la sclérose en plaques au stade précoce : Quels traitements par lymphocytes B et pourquoi ».

Medscape
EDUCATION CANADA

EXPERTS

Dr Michael Barnett, MBBS, FRACP, PhD
Professeur de neurologie
Directeur, Unité des essais cliniques sur la sclérose en plaques de la Royal Prince Alfred hospital (RPAH)
Brain and Mind Centre
Codirecteur, MS Research Australia Brain Bank
Royal Prince Alfred Hospital
Sydney, New South Wales, Australia


Dr Reza Vosoughi, MD, FRCPC
Professeur associé de neurologie
Hôpital St. Michael's
Toronto, Ontario, Canada

Dr Fraser Clift, MD, FRCPC
Professeur associé de neurologie
Université Memorial de Terre-Neuve
St. John's, Terre-Neuve-et-Labrador, Canada

Je suis ravi d'être accompagné de plusieurs de mes collègues, Michael Barnett, professeur de neurologie à l'Hôpital Royal Prince Alfred de l'Université de Sydney en Australie, ainsi que Reza Vosoughi, qui est professeur associé ici à l'hôpital St. Michael's de l'Université de Toronto, évidemment aussi au Canada. Et Fraser Clift, professeur associé à l'Université Memorial de Terre-Neuve au Canada. Je vous souhaite la bienvenue.

Dr Michael Barnett, MBBS, FRACP, PhD : Merci beaucoup Jiwon.

Introduction



- Croissance exponentielle du nombre de thérapies à haute efficacité et par lymphocytes B de la sclérose en plaques au cours des dix dernières années
- L'augmentation des options de traitement rend la thérapie personnalisée possible
- Apprentissage progressif de l'évaluation et de l'atténuation des risques grâce à ces thérapies

THE (High-efficacy therapy - Thérapie à haute efficacité; SEP (Sclérose en plaques).

Dr Oh : D'accord. Pour préparer le terrain à notre discussion, comme beaucoup d'entre vous le savent, au cours des 10 à 15 dernières années, il y a vraiment eu des données exponentielles du nombre de thérapies à haute efficacité et de thérapies générales de la sclérose en plaques. Plus précisément, un certain nombre de thérapies par lymphocytes B ont vu le jour dans le traitement des personnes atteintes de sclérose en plaques au cours des dix dernières années. Grâce à toutes ces nouvelles options de traitement, il est possible de personnaliser la thérapie pour chaque patient, ce qui est une excellente nouvelle pour les patients. De plus, avec toutes les thérapies disponibles et leur intégration maintenant dans le monde réel depuis un certain nombre d'années, nous apprenons de plus en plus à évaluer le risque et à atténuer certains de ces risques lorsque nous utilisons ces thérapies. J'aimerais donc demander à mes collègues ce qu'ils pensent, de façon générale, de l'utilisation des thérapies à haute efficacité au stade précoce et des thérapies par lymphocytes B dans les soins cliniques de la sclérose en plaques. Michael, pouvez-vous nous dire ce que vous en pensez?

Conversation : Utilisation de la thérapie à haute efficacité au stade précoce



Utilisée en première intention

Disponible et financée centralement en Australie, sans aucune contrainte pour leur utilisation chez les patients nouvellement diagnostiqués^(a)

a. Goudarzi MH, Eadie MJ, Hollingworth SA. Mult Scler Relat Dis. 2021;50:102835; b. Brown JWL, et al. JAMA. 2019;321:175-187.

Dr Barnett : Certainement. Merci beaucoup, Jiwon. En Australie, nous avons une chance relative en ce qui concerne le traitement de la sclérose en plaques, en ce sens que nous avons pu utiliser la thérapie à haute efficacité comme traitement de première intention chez nos patients depuis quelques années. Nous n'avons aucune contrainte quant à la thérapie que nous pouvons utiliser chez un patient nouvellement diagnostiqué. De plus, les neurologues australiens ont en quelque sorte changé leurs perceptions au cours des dix dernières années et sont très favorables à une thérapie à haute efficacité au stade précoce. Donc, de façon générale, avant d'entrer dans les données, je pense qu'il est juste de dire que la thérapie à haute efficacité au stade précoce de la maladie est certainement le bon choix si vous voulez que vos patients soient moins handicapés à plus long terme.

Dr Oh : Merci, Michael. Je dois dire que je vous envie, vous, qui pratiquez en Australie. Il semblerait que vous pouvez prescrire des traitements plus facilement sans autant de restrictions comparées à celles de nombreuses autres régions du monde. Reza, pouvez-vous nous dire ce que vous pensez en général de l'utilisation de thérapies à haute efficacité au stade précoce?

Conversation : Utilisation de la thérapie à haute efficacité au stade précoce



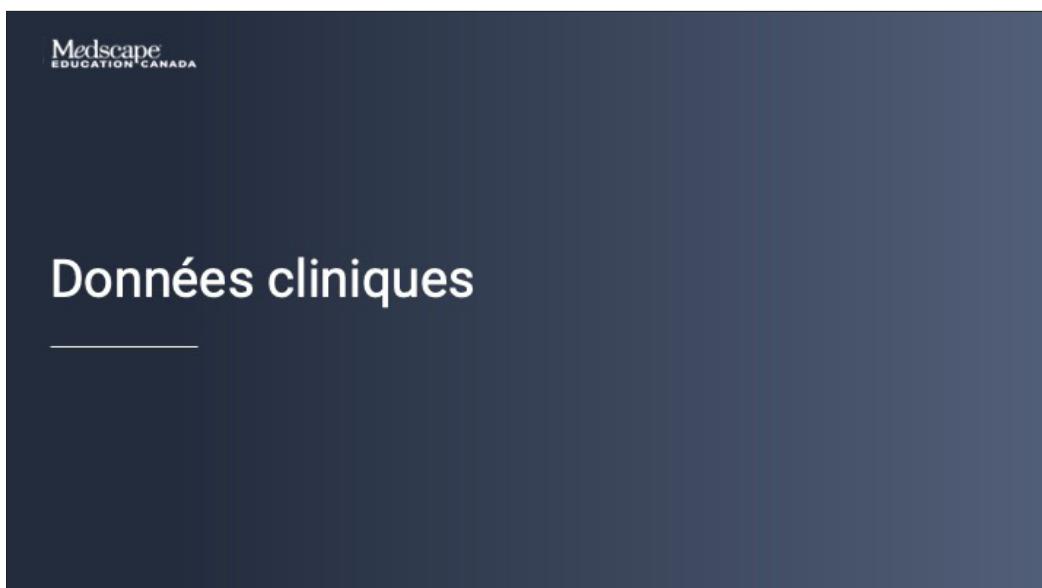
- Utilisée en première intention**
Disponible et financée centralement en Australie, sans aucune contrainte pour leur utilisation chez les patients nouvellement diagnostiqués^[a]
- Réduire le risque de rechute et de progression vers l'invalidité**
Les données s'accumulent pour montrer les avantages de la thérapie à haute efficacité précoce ou en première intention^[b]

a. Goudarzi MH, Eadie MJ, Hollingworth SA. Mult Scler Relat Dis. 2021;50:102835; b. Brown JW, et al. JAMA 2019;321:175-187.

Dr Reza Vosoughi, MD, MRCPC : Oui. Merci beaucoup de l'invitation. Je reviens sur ce que le docteur Barnett a dit. Je pense qu'en l'absence d'un traitement contre la sclérose en plaques, une thérapie à haute efficacité serait la meilleure option pour les patients et les médecins. Elle réduit le risque de rechutes qui nuisent également à la vie du patient. Espérons que ces médicaments changent le cours naturel de la maladie mieux que les thérapies par plateforme précédente. Et j'espère qu'à l'avenir, des études à long terme nous prouveront leur innocuité, et je pense que ces traitements sont la solution pour la sclérose en plaques.

Dr Oh : Merci Reza. Fraser, puis-je vous demander si vous avez d'autres réflexions à ajouter?

Dr Fraser Clift, MD, MCRMC : Merci beaucoup, docteur Ho, de cette question. Je pense que nous avons fait beaucoup de chemin dans le paysage thérapeutique de la sclérose en plaques, et je pense qu'en accumulant des données à long terme sur la sclérose en plaques, nous savons que le traitement au stade précoce et le traitement au moyen de thérapies à haute efficacité a un avantage important par rapport aux médicaments de plateforme pour réduire le risque d'invalidité à long terme.



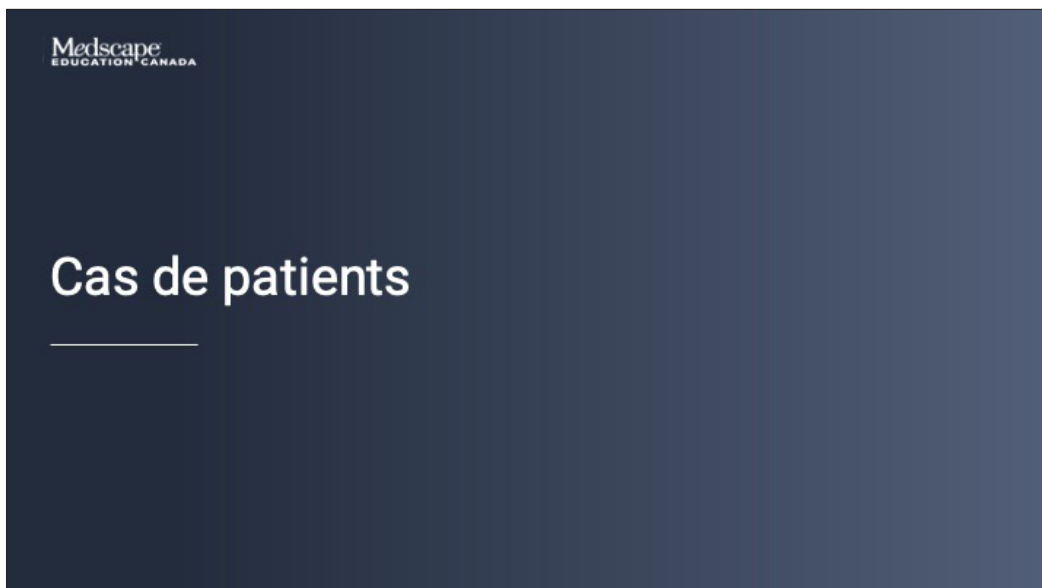
Dr Oh : Merci, Fraser. Je sais donc que tous nos professeurs ont mentionné dans leur introduction l'importance de l'utilisation de thérapies à haute efficacité. D'ailleurs, il semble que cela devient vraiment la norme de soins, surtout pour les spécialistes de la sclérose en plaques. Cependant, un certain nombre de neurologues sont quelque peu réticents à utiliser des thérapies à haute efficacité à un stade précoce pour les traitements. Cette question est évoquée dans plusieurs études sur ce concept d'inertie thérapeutique. Michael, pouvez-vous nous parler de certaines de ces études en particulier?



Dr Barnett : Bien sûr. Ce que je veux dire, je pense que la première chose à mentionner, c'est que les études de phase 3 avec des comparatifs directs et bien qu'il ne s'agisse pas d'études à long terme, il y a des preuves claires que si vous donnez des thérapies à haute efficacité comme l'ofatumumab, l'ocrélizumab, l'alemtuzumab, qui avaient toutes des comparateurs actifs dans leurs études pivots de phase 3, non seulement les taux d'invalidité se sont améliorés de 30 à 40 % au bout de deux ans par rapport à la progression ou à la détérioration confirmée de l'invalidité, mais les taux d'amélioration relatifs ont connu une hausse considérable à la fin de ces études.

Résultats favorables avec le début de la thérapie à haute efficacité au stade précoce de la sclérose en plaques			
Données rétrospectives du registre MSBase et du registre suédois Registre de la sclérose en plaques ^[a]	Étude monocentrique sur la cohorte de personnes atteintes de sclérose en plaques ^[b]	Étude de cohorte prospective de 68 centres de neurologie dans 21 pays ^[c]	Étude longitudinale sur la sclérose en plaques en Australie. Productivité au travail liée à la sclérose en plaques ^[d]
<ul style="list-style-type: none"> La thérapie à haute efficacité a commencé dans les deux ans suivant l'apparition de la sclérose en plaques et était associée à une invalidité de moindre gravité dans les 6 à 10 ans que lorsqu'il a commencé à un stade avancé dans l'évolution de la maladie. 	<ul style="list-style-type: none"> Résultats favorables à long terme, mesurés par l'échelle EDSS à la suite d'une thérapie intensive au stade précoce par rapport à une thérapie d'intensification 	<ul style="list-style-type: none"> Le risque de progression de la sclérose en plaques récurrente-rémittente à la sclérose en plaques progressive secondaire est plus faible avec la thérapie à haute efficacité que d'autres traitements modificateurs de la maladie 	<ul style="list-style-type: none"> L'amélioration de la gestion des symptômes de la sclérose en plaques entraîne une amélioration importante de la productivité au travail
<small>DMT (Disease-modifying treatment - Traitement modificateur de la maladie); EDSS (Expanded Disability Status Scale - Échelle élargie de l'état d'invalidité); MEPS (Medical Expenditure Panel Survey - Enquête sur les dépenses médicales par panel); RRMS (Relapsing remitting multiple sclerosis - Sclérose en plaques récurrente-rémittente); SPMS (Secondary progressive multiple sclerosis - Sclérose en plaques progressive secondaire). a. Hee A, et al. <i>Lancet Neurol.</i> 2020;19:307-316; b. Harding K, et al. <i>JAMA Neurol.</i> 2019;76:536-541; c. Brown JWL, et al. <i>JAMA.</i> 2019;321:175-187; d. Chen J, et al. <i>Mult Scler.</i> 2019;25:994-1004.</small>			

Puis, bien sûr, au-delà des études de phase 3, nous avons également des données à plus long terme, qui sont fondées à la fois sur des études de cohorte et sur des données de registres, qui utilisent une technique connue sous le nom d'appariement par scores de propension pour comparer les patients suivant des thérapies par plateforme. De même, nous savons que si ces patients sont suivis sur une période allant de 8 à 10 ans, et dans certains cas sur une période allant jusqu'à 12 ou 15 ans, le taux de progression confirmé diminue considérablement en cas d'utilisation d'une thérapie intensive au stade précoce, et cela est détectable dans un délai d'un à deux ans. Cette tendance se poursuit jusqu'à 7, 8, 9, 10 ans. Vous ne rattrapez jamais le temps perdu si vous laissez le patient atteindre un certain niveau d'invalidité. Dans notre pratique, je serais normalement très inquiet si un patient atteignait, par exemple, une échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale – Échelle étendue d'incapacité) de 3 ou plus avant que sa maladie ne soit maîtrisée. Chaque patient est différent, et vous êtes toujours en train de peser le pour et le contre, le risque de la maladie chez un patient par rapport au risque du traitement. Mais il est certain que si, d'après vos prévisions, vous estimez qu'un patient ne sera pas contrôlable avant d'atteindre une EDSS de 3, vous avez attendu trop longtemps et vous ne rattraperez jamais votre retard d'après ces études. Ce sont des études qui ont été publiées au cours des trois ou quatre dernières années. L'étude de Hee et al. dans *Lancet Neurology* et l'étude de Harding et al. en 2019 étaient des exemples clés des deux études dont je parle. Nous avons aussi des travaux qui montrent que cela se traduit par des résultats concrets. Dès 2018, nous avons des études, une étude de Chen et al., dans la revue médicale *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry (JNNP)* dont je me souviens. Cette étude montrait que la productivité au travail s'améliorait considérablement à long terme si les patients commençaient à utiliser ce qu'ils appellent le DMT (traitement modificateur de la maladie de catégorie) 3, ce que nous appelons ici une DMT à haute efficacité par rapport à une thérapie de catégorie 1 ou par plateforme.




Dr Oh : Merci, Michael. Donc, d'après ce que vous avez entendu de nos experts, il est très clair qu'il y a vraiment un changement de paradigme dans le monde de la sclérose en plaques en ce qui concerne l'utilisation d'une thérapie à haute efficacité au stade précoce et, comme Michael l'a très bien expliqué, il y a de très nombreuses études qui le confirment. Michael, d'un point de vue pratique, pouvez-vous nous donner quelques exemples de personnes chez qui vous avez commencé une thérapie à haute efficacité au stade précoce de votre pratique clinique?



Prof Barnett : Bien sûr. Avant de le faire, j'aimerais mentionner que nous avons récemment examiné l'utilisation de ces thérapies en Australie au cours des cinq dernières années. Comme vous l'avez souligné, il y a eu une chute dans l'utilisation de thérapies par plateforme, mais en Australie, c'est réduit de moitié, en substance. Elle a baissé de moitié au cours des cinq dernières années, passant de 20 à environ 10 %, tandis que l'utilisation de produits injectables plus efficaces est passée de 20 à environ 50 %. Donc, pour vous montrer ce qui se passe, du moins dans notre pays, avec l'adoption de thérapies plus efficaces. Je vous remercie donc de m'avoir demandé de vous présenter quelques cas.

Cas
Thérapie à haute efficacité en première intention



Sexe : Femme
Âge : 42 ans
Profession : Violoniste

Août 2021 Paresthésie des pieds 6 jours après la vaccination contre la COVID-19, guérie au bout d'un mois

- Engourdissement
- Allodynie dans le lobe de l'oreille droit, cuir chevelu postérieur, étendu au bras droit/main
- Incapable de jouer ou d'écrire
- Faiblesse de la flexion des hanches

Juin 2022

IRM, imagerie par résonance magnétique

L'IRM est en faveur d'une sclérose en plaques





Image reproduite avec l'aimable autorisation du docteur Barnett.

J'aimerais commencer par un cas où nous avons utilisé une thérapie à haute efficacité au stade précoce comme traitement de première intention. Le premier cas est celui d'une patiente que j'ai vue la semaine dernière, une violoniste professionnelle âgée de 42 ans d'origine russe. Elle a deux enfants adultes et, en août 2021, elle a développé une certaine paresthésie aux deux pieds, et ce, quelques jours après avoir été vaccinée contre la COVID-19. Les symptômes ont disparu en un mois. Elle n'y a pas beaucoup pensé et ces symptômes n'ont pas été analysés en profondeur non plus. Mais en juin de l'année prochaine, elle a eu un engourdissement et une allodynie qui ont commencé dans le lobe de l'oreille droite et s'est étendu sur le cuir chevelu postérieur en distribution C2, sur le bras droit et ensuite, ce qui est pénible pour elle, elle a eu une faiblesse de la main droite et ne pouvait pas jouer de violon, ni écrire. À l'examen, elle avait une faiblesse évidente des petits muscles de la main droite et aussi une faiblesse de la flexion de la hanche droite. Le liquide céphalo-rachidien (LCR) était positif pour les bandes, et vous pouvez voir son examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) à l'écran montrant une lésion pertinente en C2, ce qui est très évocateur de sclérose en plaques.

Cas
Thérapie à haute efficacité en première intention (suite)



Sexe : Femme
Âge : 42
Profession : Violoniste

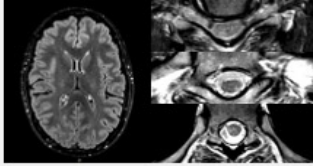
Traitement Prednisonne en IV => guérison presque complète

- IRM : Lésions multiples du cordon
- Rechute menaçant la carrière
- Aucun projet de grossesse

Suivi

- Test anticorps Virus JC négatif
- Voyageur fréquent
- Thérapie à haute efficacité indiquée : Natalizumab, ofatumumab, ocrélizumab et cladribine

Suivi IRM




Images reproduites avec l'aimable autorisation du docteur Barnett.

Ab (Antibody - Anticorps); IV (Intravenous - Intraveineux); JCV (JC virus - Virus JC)

Elle a été traitée par méthylprednisone par voie intraveineuse et est pratiquement complètement guérie. Mais après un examen minutieux de son imagerie, elle n'avait pas seulement cette lésion. Elle avait trois autres petites lésions excentriques typiques du petit segment dans le cordon et, bien qu'elle ait une parité de lésions dans le cerveau, elle avait certainement une lésion dans la le ventricule adjacent au splénium du corps calleux. Donc, elle a une faible charge de morbidité, mais en réalité, elle a eu une rechute menaçant sa carrière dès sa première apparition et, en rétrospective, elle a probablement eu une autre affection au niveau du cordon correspondant aux résultats des examens d'imagerie médicale. Elle a plusieurs lésions dans le cordon lors de son examen. Elle n'a aucun projet de grossesse. Nous avons vérifié son test d'anticorps anti-JCV, qui était négatif, mais elle voyageait fréquemment pour son travail. Elle se rendait régulièrement en Europe pour assister à des concerts. Dans ce cas-ci, de notre point de vue, il est clair que la thérapie à haute efficacité a été indiquée pour prévenir une autre rechute du cordon, étant donné la prédominance de l'implication du cordon dans son cas, ce qui pourrait potentiellement mettre fin à sa carrière.

Cas

Thérapie à haute efficacité en première intention (suite)



Sexe : Femme
Âge : 42
Profession : Violoniste

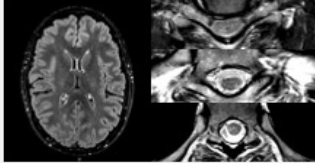
Traitement

- Prednisone en IV => guérison presque complète

Suivi

- IRM : Lésions multiples du cordon
- Rechute menaçant la carrière
- Aucun projet de grossesse
- Test anticorps Virus JC négatif
- Voyageur fréquent => **Ocrélizumab**


Suivi IRM



Images reproduites avec l'aimable autorisation du docteur Barnett.

Les options dont nous avons discuté à l'époque étaient le natalizumab parce que son test d'anticorps anti-JCV était négatif, l'ofatumumab, l'ocrélizumab et la cladribine. Dans ce cas particulier, en raison de ses fréquents voyages, le natalizumab était essentiellement hors de question et elle n'aimait pas l'idée d'emporter potentiellement les médicaments de sa thérapie avec elle. Elle a donc préféré un traitement dont elle n'aurait besoin que de manière très intermittente, en l'occurrence l'ocrélizumab. C'est ce que nous avons choisi dans ce cas-ci. Il s'agit-là d'un exemple de notre utilisation au stade précoce.

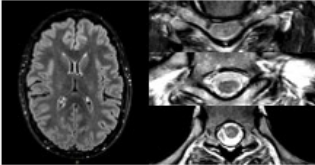
Cas
Traitement de première intention du patient n'a pas produit de bons résultats



Sexe : Femme
Âge : 21
Profession : Étudiante

Mars 2021	Ataxie subaiguë, diplopie, vertige, nausée
IRM	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bandes dans le LCR ▪ Lésion dans le cervelet ▪ Lésions améliorées dans le pédoncule adjacent au 4e ventricule
Gestion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement : Fumarate de diméthyle ▪ Préférence patient : Phobie des perfusions et des hôpitaux, planification de la grossesse

Suivi IRM



Images reproduites avec l'aimable autorisation du docteur Barnett.

LCR, liquide céphalorachidien.

Donc, je vais maintenant mentionner un deuxième cas d'un patient dont le traitement de première intention n'a pas donné de bons résultats, qui a reçu ensuite un traitement très efficace. Il y a aussi un cas relativement récent d'une étudiante universitaire de 21 ans qui, en mars de l'année dernière, a développé un syndrome du tronc cérébral avec diplopie ataxique et vertige. Elle avait aussi des bandes dans son LCR et vous pouvez voir la lésion dans le cervelet. Pédoncule adjacent au quatrième ventricule présentant des améliorations sur la lésion aiguë. Elle n'avait qu'une autre lésion dans le cerveau et aucune lésion dans le cordon. Donc, même s'il s'agissait d'une apparition au tronc cérébral, une charge de morbidité très faible, c'était en fait la première attaque, elle a commencé à prendre du fumarate de diméthyl et a préféré ce médicament parce qu'elle voulait un traitement par voie orale. S'y ajoute qu'elle pense à une grossesse dans les deux ou trois prochaines années. Elle était préoccupée par le profil d'innocuité, avait la phobie des hôpitaux. C'était en quelque sorte une pandémie et elle n'aimait pas aller à l'hôpital. Elle a donc pris du fumarate de diméthyle et est revenue me voir six mois plus tard.

Cas
La thérapie à haute efficacité de première intention du patient n'a pas produit de bons résultats


 <p>Sexe : Femme Âge : 21 Profession : Étudiante</p>	<p>Suivi de six mois</p> <ul style="list-style-type: none"> Événement indésirable lié au traitement : Rougeurs au visage (figure 1) Plusieurs nouvelles lésions à droite et à gauche indiquant une maladie très active (Figure 2) Test anticorps virus JC positif Echelle EDSS élevée
	<p>Gestion</p> <ul style="list-style-type: none"> Traitement indiqué : Ocrelizumab, ofatumumab, alemtuzumab, Greffe de cellules souches hématopoïétiques

Figure 1. Rougeurs au visage

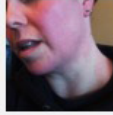
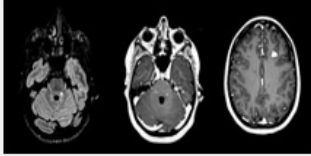


Figure 2. Changements apportés à l'IRM




Images reproduites avec l'aimable autorisation du docteur Barnett.

aHSCT (Autologous hematopoietic stem cell transplantation - Greffe de cellules souches hématopoïétiques)

Elle allait bien, elle avait encore beaucoup de bouffées de chaleur, ce qui est intéressant, à cause du fumarate de diméthyle qu'elle prenait. Elle s'en plaignait toujours. Eh bien, elle avait des troubles sensoriels du visage au côté droit qu'elle imputait aux bouffées de chaleur. Mais autrement, elle allait très bien. Nous avons refait son IRM, l'IRM de référence, et malheureusement, comme vous pouvez le voir, elle avait de multiples nouvelles lésions, y compris une lésion dans la zone d'entrée de la racine du 5e nerf droit et les troubles sensoriels faciaux qui persistaient, mais aussi une lésion accentuée dans les bassins de l'autre côté, une autre lésion qui améliore fortement la lésion dans la matière blanche frontale gauche. Il est donc clair, encore une fois, que malgré le fumarate de diméthyle dans ce cas-ci, elle a une maladie très active. Son test d'anticorps anti-JCV était positif avec un indice élevé, excluant en principe la thérapie à long terme avec le natalizumab sans oublier les options dont nous avons discuté à nouveau avec les thérapies par lymphocytes B, l'ocrelizumab, l'ofatumumab, les deux thérapies disponibles en Australie.

Cas
La thérapie à haute efficacité de première intention du patient n'a pas produit de bons résultats (suite)



Sexe : Femme
Âge : 21
Profession : Étudiante

Suivi de six mois

- Événement indésirable lié au traitement : Rougeurs au visage (figure 1)
- Plusieurs nouvelles lésions à droite et à gauche indiquant une maladie très active (Figure 2)
- Test anticorps virus JC positif
- Échelle EDSS élevée

Gestion

- Traitement indiqué : ocrélizumab, **ofatumumab**, alemtuzumab, Greffe de cellules souches hématopoïétiques
- Préférence patient : Auto-injections, traitement à cinétique d'élimination rapide pour la planification de la grossesse

Figure 1. Rougeurs au visage

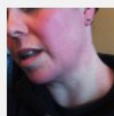
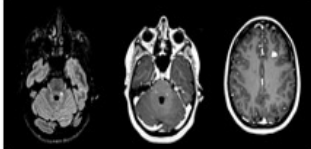
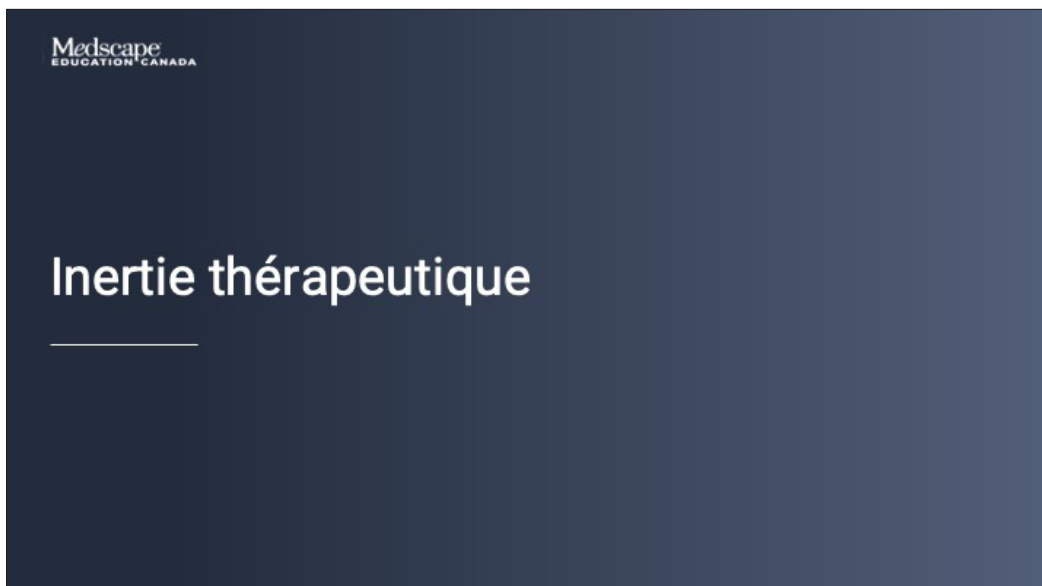


Figure 2. Changements apportés à l'IRM



Images reproduites avec l'aimable autorisation du docteur Barnett.

Nous avons également discuté de ce cas-ci, étant donné qu'elle est jeune et qu'elle a de nombreuses années potentielles d'immunosuppression devant elle, nous avons discuté du traitement de reconstitution immunitaire à l'alemtuzumab et même à la greffe de cellules souches hématopoïétiques (aHSCT ou Autologous hematopoietic stem cell transplantation)). Mais dans ce cas-ci, elle a choisi un traitement à l'ofatumumab pour diverses raisons. Encore une fois, elle n'aimait pas aller à l'hôpital. Donc l'ofatumumab était un bon choix. Elle pourrait suivre le traitement à la maison Elle voulait, après discussion, une thérapie qui pourrait avoir une autre cinétique d'élimination. Elle voulait donc une thérapie qu'elle pourrait terminer un peu plus tôt, un peu plus rapidement que l'ocrélizumab si elle décidait de tomber enceinte à l'avenir. Il y avait donc plusieurs raisons dans ce cas-ci et elle a choisi l'ofatumumab. Je ne peux pas vous dire comment elle va parce que c'est relativement récent, mais jusqu'à présent, tout va bien depuis 6 à 12 mois.



Dr Oh : Merci beaucoup, Michael, de nous avoir fait part de vos cas, qui, à mon avis, illustrent très bien les grandes difficultés de la prise de décisions cliniques en matière de sclérose en plaques et tous les différents facteurs qui entrent en ligne de compte dans le choix d'un agent, qui sont très bien soulignés dans vos cas. Mais comme nous l'avons dit plus tôt, il y a encore des médecins qui sont quelque peu réticents à prescrire ce traitement. Reza, qu'en pensez-vous et pourquoi certains neurologues pourraient-ils hésiter à suivre une thérapie à haute efficacité?

Facteurs ayant une incidence sur le début de la thérapie à haute efficacité
Point de vue d'expert



- Préférence patient**
- Expérience et confort du médecin**
La décision de traitement implique la pondération des risques par rapport aux avantages
- Propre au pays ou à la région**
Le choix et le moment du traitement peuvent être limités par la réglementation locale
- Inertie thérapeutique**
Absence de début au traitement ou d'intensification lorsqu'il y a des preuves d'activité de la maladie, d'après l'évolution clinique et les marqueurs de neuroimagerie

Dr Vosoughi : C'est une très bonne question, Jiwon. Le fait de ne pas suivre une thérapie à haute efficacité peut avoir différentes raisons. Certains d'entre elles sont le choix du patient et d'autres sont liés à l'expérience négative antérieure du médecin traitant. Par exemple, si vous avez eu des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (PML ou progressive multifocal leukoencephalopathy) dans votre cabinet, vous pourriez hésiter à suivre des thérapies à haute efficacité et parfois les raisons pourraient être liées à l'expérience et au confort du médecin avec le nouveau traitement. La troisième question est celle des limites qui nous sont imposées par nos organismes de réglementation. Par exemple, au Canada, nous savons que la prescription de thérapies à haute efficacité est en quelque sorte restreinte aux spécialistes de la sclérose en plaques traitant des patients affiliés à une clinique de la sclérose en plaques. Chez les médecins, le problème est l'inertie thérapeutique, et il est défini par l'absence de début ou d'intensification du traitement lorsqu'il y a des preuves de l'activité de la maladie en fonction de l'évolution clinique ou des marqueurs d'imagerie.

L'inertie thérapeutique est courante

1 Diminution du nombre de patients atteints de sclérose en plaques par semaine

2 Moins d'années de pratique

3 Aversion à l'ambiguïté

**Comparaison du score TI
Parmi les neurologues de différents pays**

Pays	Score TI (moyenne)
Canada	~1,0
Combiné	~1,8
Argentine	~1,6
Chili	~2,2
Espagne	~2,4

- Étude prospective de 195 neurologues participant au traitement de la sclérose en plaques
- Une inertie thérapeutique a été observée chez 60 % des neurologues de l'échantillon canadien comparativement à 73 % dans l'ensemble
 - Cela a mené à des décisions de traitement non optimales dans 20 % des scénarios

TI (Therapeutic inertia - Inertie thérapeutique)
Almusalam N, et al. JAMA Netw Open. 2019;2:e197093.

Une étude prospective portant sur 195 neurologues impliqués dans le traitement de la sclérose en plaques a montré que l'inertie thérapeutique est un phénomène courant qui peut être observé chez 73 % des neurologues. Au Canada, ce pourcentage est de 60 %, ce qui a mené à des décisions de traitement qui ne sont pas optimales dans 20 % des cas. Les facteurs associés à l'inertie thérapeutique comprennent un nombre plus faible de patients atteints de sclérose en plaques par semaine rencontrés par le médecin, le nombre insuffisant d'années de pratique et une aversion pour l'ambiguïté.

Tolérance au risque chez les patients atteints de sclérose en plaques Registre NARCOMS

Une étude a examiné le comportement de tolérance au risque chez 5446 patients selon 2 scénarios

Traitement théorique de la sclérose en plaques

- Facteurs associés à une tolérance au risque **plus faible** :
 - Sexe féminin
 - Avoir des personnes à charge
 - Être plus âgé

Scénario réel

- Facteurs associés à une tolérance au risque **plus élevée** :
 - Handicap croissant
 - Attitude plus directe à l'égard de la recherche d'information

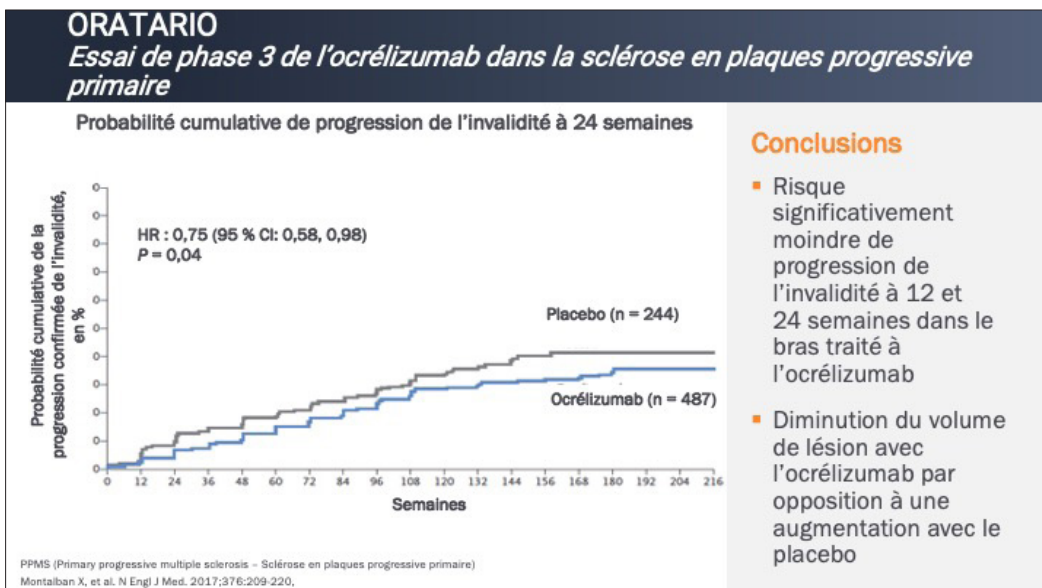
NARCOMS (North American Research Committee on Multiple Sclerosis - Comité de recherche nord-américain sur la sclérose en plaques).
Fox RJ, et al. Mult Scler Relat Disord. 2015;4:241-249.

Un autre aspect que j'ai mentionné était les facteurs liés aux patients dans le registre NARCOMS (North American Research Committee on Multiple Sclerosis). Ils ont réalisé une étude de tolérance chez plus de 5000 patients et ont découvert que les facteurs associés à une tolérance au risque plus faible sont notamment le fait d'être une femme et d'avoir une dépendance. Le fait d'être plus âgé est également associé à une tolérance au risque plus faible et les facteurs associés à une tolérance élevée au risque sont une attitude plus directe et une invalidité croissante.

Medscape
EDUCATION CANADA

Traitements anti-CD20

Dr Oh : Merci Reza. Donc, puisque nous parlons de thérapies à haute efficacité, j'ai pensé que nous pourrions nous concentrer spécifiquement sur les thérapies cellulaires B, qui sont les dernières thérapies à haute efficacité émergeant du paysage du traitement de la sclérose en plaques. Plus précisément, nous voyons un certain nombre de thérapies administrées que les gens entrent dans la même catégorie de thérapies anti-CD 20, qui comprennent l'ocrelizumab et l'ofatumumab. Il semble probable que l'ublituximab sera également approuvé très bientôt. Jetons donc un coup d'œil rapide à certaines des données. Fraser, pouvez-vous nous parler des points d'efficacité de ces divers anticorps monoclonaux anti-CD20?



Dr Clift : Merci beaucoup, docteur Ho, de cette question. L'ocrelizumab, bien sûr, est le seul médicament approuvé dans la sclérose en plaques progressive primaire en Amérique du Nord, et il a été fondé sur un essai de phase 3 appelé l'essai ORATORIO, qui a montré une réduction relative du risque de la progression confirmée de l'invalidité de 25 % versus placebo. Bien sûr, nous savons, d'après certaines des données sur le rituximab, que les personnes qui semblent profiter le plus de cette thérapie seraient celles plus jeunes, avec des taux de progression plus rapides et peut-être plus actives sur le plan radiologique.

OPERA I et OPERA II
Phase 3 des essais avec l'ocrelizumab dans la sclérose en plaques récurrente-rémittente

Plans d'étude	Efficacité
<ul style="list-style-type: none"> Phase contrôlée en double aveugle de 2 ans <ul style="list-style-type: none"> Adultes atteints de sclérose en plaques récurrente (N = 1656) Attribué au hasard à l'ocrelizumab versus IFN-β-1a Prolongation en ouvert de 3 ans <ul style="list-style-type: none"> Les patients dont le bras est traité par l'IFN-β-1a du DBP sont passés au traitement à l'ocrelizumab (n = 551). Les patients dont le bras est traité à l'ocrelizumab dans la phase en double aveugle ont continué le traitement à l'ocrelizumab (n = 623) 	<ul style="list-style-type: none"> Le traitement continu par ocrelizumab a mené à une suppression presque complète de la persistance dans l'activité de l'IRM Le passage à l'ocrelizumab dans la prolongation en ouvert a entraîné une diminution rapide de l'activité à l'IRM L'ocrelizumab a été associé à une réduction de l'activité de la maladie dans la phase contrôlée en double aveugle et la prolongation en ouvert

DBP (Double blind controlled phase - Phase contrôlée en double aveugle); IFN-β-1a (interféron β 1a - Interféron β 1a); OLE (Open label extension - Prolongation en ouvert); RMS (Relapsing multiple sclerosis - Sclérose en plaques récurrente)
Hauser SL, et al. Neurology. 2020; 95: e1854-e1867.

Du point de vue de la rechute, les deux essais que nous avons réalisés sont les essais OPERA I et OPERA II. Nous avons examiné l'ocrelizumab versus interféron bêta sous-cutané. Typiques de par leur conception d'essai, ces essais portaient sur les principaux résultats du taux de rechute annualisé et ont confirmé la progression de l'invalidité, les résultats secondaires étant bien sûr des mesures d'IRM. Ces essais ont également révélé une réduction importante du taux annualisé de rechute par rapport à l'interféron bêta dans une fourchette d'environ 45 à 50 % et a montré des taux réduits de progression confirmée de l'invalidité et aussi, et sans surprise, un effet assez profond sur les mesures d'IRM, y compris les lésions rehaussées après injection de Gadolinium et les lésions T2 nouvelles ou élargies.

L'autre chose que nous avons avec la plupart de ces programmes d'essais cliniques, c'est la prolongation en ouvert. Ce que la prolongation en ouvert d'OPERA I et II nous a montré, c'est que même les individus qui ont participé à l'essai clinique traités avec interféron bêta passant à l'ocrelizumab ont réagi au médicament, mais ceux qui sont sous ocrelizumab continu ont tendance à avoir des taux plus faibles de l'échelle EDSS et des taux plus faibles de progression de l'invalidité. Encore une fois, j'aimerais revenir sur certains commentaires qui ont été formulés précédemment au sujet d'une thérapie efficace au stade précoce de modification de la maladie.

ASCLEPIOS I et ASCLEPIOS II

Essais de phase 3 de l'ofatumumab dans le traitement de la sclérose en plaques récurrente-rémittente ou la sclérose en plaques progressive secondaire active

Critères d'évaluation à l'IRM avec ofatumumab versus teriflunomide

Critère d'évaluation à l'IRM	ASCLEPIOS I			ASCLEPIOS II		
	OFA	TER	RR, %	OFA	TER	RR, %
Nombre de patients évalués	432	422	SO	439	434	SO
Lésions T1 Gd+, moyenne N/cliché	0,01	0,45	97*	0,03	0,51	94*
Nombre de patients évalués	440	431	SO	448	443	SO
Lésions nouvelles ou croissantes en T2, moyenne N/an	0,72	4	82*	0,64	4,15	85*

ARR (Annualized relapse rate - Taux de rechute annualisé); Gd+ (Gadolinium enhancing - Amélioration du gadolinium); NA (Not applicable - Sans objet); OFA (Ofatumumab); RR (Réduction relative); TER (Teriflunomide).
*P < 0,001.
Hauser SL, et al. N Engl J Med. 2020;383:546-547.

Conclusions

- Réduction importante du taux de rechute annualisé (~50 %)
- Suppression importante de l'activité des lésions et aggravation de l'invalidité confirmée à 3 et 6 mois

Adoption de l'ofatumumab, qui est récemment approuvé pour la sclérose en plaques récurrente active. C'est une nouvelle molécule qui a surtout, encore une fois, une cytotoxicité complémentaire. Il s'agit d'une injection sous-cutanée administrée une fois par mois versus la préparation IV d'ocrelizumab, et son essai clinique ASCLEPIOS I et II, un essai versus un comparateur actif, le tériflunomide. Encore une fois, nous avons utilisé nos mesures standard des résultats comme le taux de rechute annualisé, la progression de l'invalidité et l'IRM, et nous avons constaté que par rapport au teriflunomide, il y avait une réduction statistiquement significative du taux de rechute annualisé de l'ordre de 50 à 55 %, ainsi qu'une réduction statistiquement significative de l'aggravation de l'invalidité confirmée après trois et six mois.

ALITHIOS

Ofatumumab prolongation en ouvert

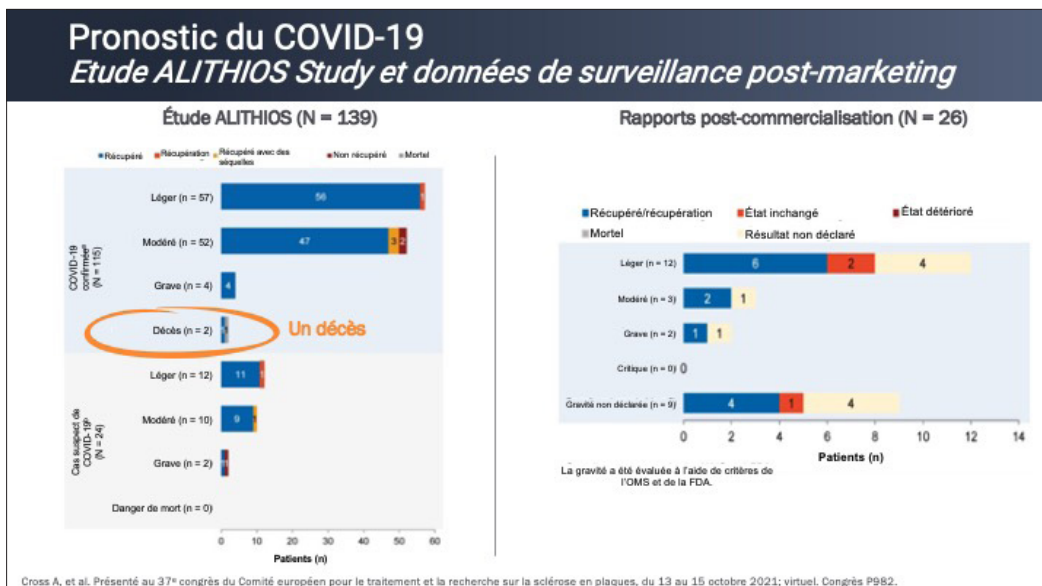
- Taux de rechute annualisé dans le groupe de l'OMB est demeuré faible jusqu'à 4 ans après le début du traitement
- 1 rechute tous les 20 ans pendant la prolongation en ouvert
- Un traitement antérieur à l'OMB a été associé à un avantage d'efficacité

Taux de rechute annualisé ajusté pendant la phase centrale et prolongation ouverte

Nombre cumulé de rechutes

OMB, ofatumumab.
Fox E., et al. P0218 présenté à la 8^e Réunion virtuelle conjointe ACTRIMS-ECTRIMS sur la sclérose en plaques du 11 au 13 septembre 2020.

Nous avons également des données en ouvert sur l'ofatumumab dans l'étude ALITHIOS, qui est maintenant menée sur une période de plus de quatre ans, et nous avons constaté que le traitement continu par ofatumumab présentait un avantage important pour le groupe de personnes qui avaient des rechutes une fois tous les 20 ans. Il s'agit évidemment de données assez frappantes, car les rechutes sont l'une de nos principales mesures pour suivre le cours de la maladie à ce stade. Elles ne révèlent peut-être pas tout, mais elles sont certainement importantes.



Au cours des deux dernières années, nous avons été préoccupés par la COVID-19. Bien sûr, il y avait ces données très cruciales qui avaient été présentées à l’ECTRIMS (Comité européen pour le traitement et la recherche concernant la sclérose en plaques) en 2020, qui montraient un signal potentiel associé aux molécules d’appauvrissement du CD20 et un risque accru de gravité de l’infection à la COVID-19. En ce qui concerne certaines des données en ouvert de l’ofatumumab dans ALITHIOS, il y a eu un décès lié à la COVID-19, mais la majorité des patients qui ont été inclus dans cette analyse ont eu des résultats favorables. C’est donc très rassurant, car la COVID demeure un problème important à l’échelle mondiale.

ULTIMATE I et ULTIMATE II
Essais de phase 3 avec ublituximab dans le traitement de la sclérose en plaques récurrente

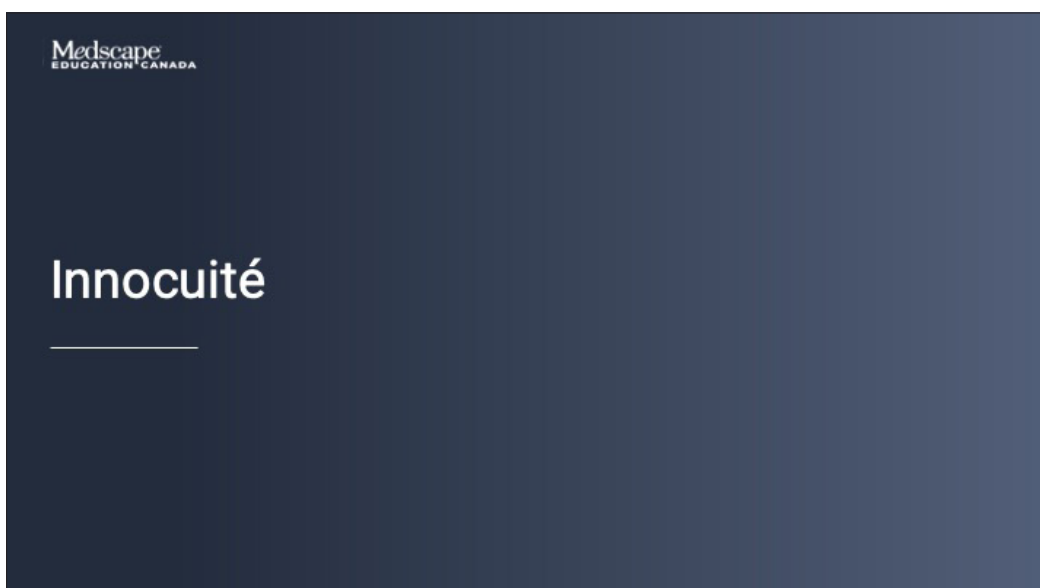
Principaux résultats d'efficacité dans les études ULTIMATE I et ULTIMATE II

Critère d'évaluation	ULTIMATE I			ULTIMATE II		
	UTX	TER	RR, %	UTX	TER	RR, %
Taux de rechute annualisé ajusté	0,076	0,188	60*	0,091	0,178	49†
Lésions Gd+ T1	0,016	0,491	97*	0,009	0,250	96*
Lésions nouvelles ou croissantes en T2	0,213	2,789	92*	0,282	2,831	90*

UTX, ublituximab.
*P < 0,0001; †P = 0,0022.
Steinman L et al. N Engl J Med. 2022; 387: 704-714.

Enfin, j'aborderais brièvement la question de l'ublituximab, qui sera probablement approuvé dans un avenir proche. Cela a été étudié dans deux essais de phase 3 appelés ULTIMATE I et II. Dans ces deux essais, la perfusion d'une heure de l'ublituximab a été comparée au teriflunomide. Les patients étaient individuellement sélectionnés de façon randomisée, et les mesures des résultats étaient semblables à celles des molécules précédentes, que j'ai mentionné. Cet essai a montré une réduction très semblable du taux de rechute annualisé par rapport à l'ofatumumab, bien qu'il soit évidemment difficile de faire des comparaisons entre les essais, mais en général, une réduction d'environ 50 à 55 % du taux de rechute annualisé dans la progression confirmée de l'invalidité, et aussi un effet assez important sur les mesures d'IRM.

Dr Oh : Merci Fraser.



Maintenant, Reza, puis-je vous demander de nous expliquer certains des principaux facteurs d'innocuité à prendre en considération lorsque vous utilisez des thérapies aux lymphocytes B? Plus précisément, pouvez-vous mentionner certaines des préoccupations liées à la baisse des taux d'immunoglobuline à long terme, aux infections graves ainsi qu'aux préoccupations liées à la tolérance des perfusions ou des réactions systémiques liées à l'injection?

Effets indésirables des thérapies à haute efficacité	
Traitement modificateur de la maladie ^{MA}	Principaux événements indésirables
Natalizumab	Réactions liées à la perfusion, leucoencéphalopathie multifocale progressive
Fingolimod	Bradycardie (première dose), HTA, bronchospasme, lymphopénie, infections opportunistes, carcinome basocellulaire, lymphome, œdème maculaire, niveaux de test de fonction hépatique élevés
Siponimod	HTA, bronchospasme, lymphopénie, infections opportunistes, carcinomes basocellulaires, lymphomes, œdème maculaire, niveaux de test de fonction hépatique élevés
Ozanimod	Bradycardie (première dose), HTA, bronchospasme, lymphopénie, infections opportunistes, carcinomes basocellulaires, lymphomes, œdème maculaire, niveaux de test de fonction hépatique élevés, encéphalopathie réversible postérieure
Ponesimod ^{PI}	Nasopharyngite, niveaux de test de fonction hépatique élevés, HTA, infection des voies respiratoires supérieures
Ocrélizumab	Réactions liées à la perfusion, infections opportunistes, hypogammaglobulinémie (utilisation prolongée)
Ofatumumab	Réactions liées à la perfusion, infections opportunistes, hypogammaglobulinémie (utilisation prolongée)
Alemtuzumab	Réactions liées à la perfusion, infections opportunistes, auto-immunité secondaire (thyroïde et autres)
Comprimés de cladribine	Réactivation de l'herpès (zoster)

Résumé des principaux événements indésirables

- Réactions au point d'injection
- Infections
 - Opportunistes
 - Reactivations
- Tumeurs malignes

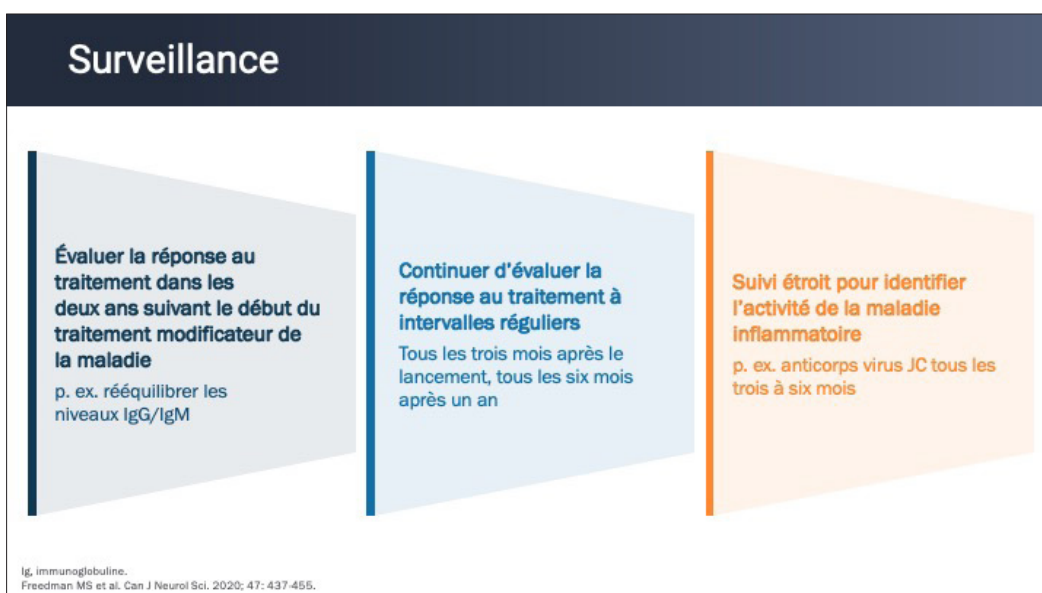
HTA (Hypertension); PML (Progressive multifocal leukoencephalopathy - Leucoencéphalopathie multifocale progressive); PRES (Posterior reversible encephalopathy - Encéphalopathie réversible postérieure); URTI (Upper respiratory tract infection - infection des voies respiratoires supérieures).
a. Schmierer K, et al. Curr Opin Neurol. 2021;34:286-294; b. Ponesimod [PI]. EMA. Date de publication : le 2 juin 2021. Date de la dernière mise à jour : le 31 mai 2022.

Dr Vosoughi : Oui, c'est un très bon point. En ce qui concerne les infections, nous avons des données provenant au moins de patients atteints de la COVID-19 confirmant qu'il est possible que les patients prenant ce médicament aient un risque plus élevé de développer des formes sévères de la COVID-19 ou d'être hospitalisés. Nous savons qu'au fil du temps, les niveaux d'immunoglobulines pour ces médicaments diminuent, ce qui peut être associé à un risque accru d'infections. La nature de ces médicaments rend plausible le risque accru d'infection.

Nous n'avons pas suffisamment de données sur l'innocuité à long terme pour déterminer si elles augmentent ou non le risque de cancer ou de tumeurs malignes chez les patients. L'administration de l'ocrélizumab a causé des réactions à la perfusion chez certains patients. Dans l'ensemble, ces réactions ne sont pas observées chez un nombre important de patients. Pour l'ofatumumab, nous voyons la plupart du temps que la première injection ou les premières injections associées à certaines réactions qui sont en général spontanément résolutive.



Dr Oh : Merci Reza. En ce qui concerne les niveaux d'immunoglobulines, ces thérapies cellulaires B mettent beaucoup l'accent sur les niveaux d'immunoglobulines, principalement parce que nous savons qu'elles ciblent les lymphocytes B. Que faites-vous dans votre pratique clinique? Êtes-vous préoccupé par les niveaux d'immunoglobulines? Les surveillez-vous? Que faites-vous?



Dr Vosoughi : Je les surveille habituellement tous les trois mois selon les recommandations. Habituellement, après un an, la fréquence de la surveillance est réduite à six mois. Nous constatons une réduction des IgG (immunoglobulines G) ou IgM (immunoglobulines M) avec ces médicaments au fil du temps. Mais, je ne sais vraiment pas quoi faire de ces résultats. Personnellement, dans ma pratique, je n'ai vu aucun signe d'infection répétée ou importante chez ces patients pour l'instant. Je les ai seulement surveillés pour voir ce qui allait se passer.

Medscape
EDUCATION CANADA

Facteurs à prendre en considération dans le traitement

Dr Oh : Merci. Je pense que les données à long terme de toutes les études de vulgarisation des thérapies par lymphocytes B seront importantes à cet égard.

D'accord. Ainsi, comme je l'ai mentionné plus tôt, les thérapies par lymphocytes B constituent désormais un facteur important lorsque nous pensons à toutes les différentes thérapies à haute efficacité et ces dernières années, nous avons un certain nombre d'agents qui appartiennent à la même famille des anticorps monoclonaux anti-CD20 et ça devient déroutant parce qu'il y a déjà l'ocrelizumab. Il y a l'ofatumumab et il y aura probablement bientôt l'ublituximab. Michael, puis-je vous demander, en ce qui concerne ces différents anticorps monoclonaux anti-CD20, de nous parler brièvement des différences en termes de racine et de fréquence d'administration ainsi que des différences potentielles sur le plan de la profondeur et la durée de la déplétion en lymphocytes B?

Thérapies anti-CD20 Différences et facteurs à prendre en considération	
Études de comparaison et indications ^[a-c]	<ul style="list-style-type: none"> Aucun essai comparatif direct OCR : Sclérose en plaques récurrente et Sclérose en plaques progressive primaire^[a,c] OMB : Sclérose en plaques récurrente, Syndrome clinique isolé et Sclérose en plaques progressive secondaire^[b,c] RTX : non indiqué^[d] UTX en attente d'approbation pour la sclérose en plaques récurrente^[e]
Mode et fréquence d'administration ^[f]	<ul style="list-style-type: none"> Préférence patient : voie IV (tous les 6 mois) ou SC (tous les mois) Aucune visite à l'hôpital de perfusion et aucune prémédication stéroïdienne avec l'OMB comparativement aux autres anticorps monoclonaux anti-CD20
Ampleur et durée de la déplétion en lymphocytes B ^[g]	<ul style="list-style-type: none"> OCR : Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps > Cytotoxicité dépendante du complément; peut influencer la planification de la grossesse OMB : Cytotoxicité dépendante du complément > Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps → déplétion plus rapide en lymphocytes B qu'avec d'autres anticorps monoclonaux anti-CD20; répercussions sur les niveaux d'IgG et l'innocuité
Vaccination ^[h]	<ul style="list-style-type: none"> Des stratégies d'atténuation des risques sont suggérées (p. ex., prophylaxie pré-exposition contre la COVID-19, traitement antiviral précoce) Tendance à la hausse de la séroconversion avec l'OMB

ADCC (Antibody-dependent cellular cytotoxicity - Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps); CDC (Complement-dependent cytotoxicity - Cytotoxicité dépendante du complément); CIS (Clinically isolated syndrome - Syndrome clinique isolé); mAb (Monoclonal antibody - Anticorps monoclonal); OCR (Ocrelizumab - Ocrélizumab); RTX (Rituximab); SC (Subcutaneous - Sous-cutané); a. Ocrelizumab [RP]. Approuvé en 2017. Révisé en mars 2017; b. Ofatumumab [RP]. Approuvé en 2009. Révisé en août 2020; c. Hauser SL, et al. Am J Med. 2020;133:1390-1390.e2; d. Chisari CG, et al. J Neurol. 2022;269:159-163; e. Drugs.com. Date de la dernière mise à jour : le 10 décembre 2020. Consulté le 21 novembre 2022. <https://www.drugs.com/history/ublituximab.html>; f. Bar-Or A et al. CNS Drugs. 2021;35:985-997; g. Nagron A et al. Cell Immunol. 2019;339:10-23; h. Wu X, et al. eBioMedicine. 2022;81:104102.

Dr Barnett : Merci beaucoup, Jiwon. En guise d'interdiction, je dirais qu'il n'y a évidemment pas d'étude directe entre les thérapies par lymphocytes B et je ne pense pas qu'il y ait de différences significatives sur le plan de l'efficacité du simple point de vue de l'observation. Mais il y a des différences subtiles. De toute évidence, la cause de l'administration intraveineuse d'ocrélizumab et sous-cutanée de l'ofatumumab est différente, tout comme la fréquence de l'injection. Ces facteurs reposent à la fois sur la tolérance et, de façon plus réaliste, sur les préférences personnelles. Donc, la plupart du temps, comme dans les cas que je vous ai montrés plus tôt, ce sont les patients qui prennent la décision en fonction de ces deux facteurs. Je pense qu'il y a des différences subtiles en ce qui concerne la profondeur de la déplétion des lymphocytes B, qui est probablement plus grande dans le cas de l'ocrélizumab et aussi dans la cinétique de la repopulation, ce qui peut influencer les patientes qui pensent peut-être à une grossesse dans un avenir relativement proche. Il y a des différences subtiles en raison de la déplétion en lymphocytes B, vraisemblablement sur le plan de l'innocuité. Donc, les premières données pour l'ofatumumab suggèrent que les niveaux d'IgG sont en fait préservés en comparaison à l'ocrélizumab et il ne semble pas y avoir de corrélation au moins dans ces premières données avec l'infection. Mais comme Reza l'a déjà dit, nous avons vraiment besoin de données à long terme pour nous en assurer. Mais c'est certainement un peu rassurant.

Je suppose que tout récemment, il y a eu des préoccupations concernant les déficiences des vaccins, en particulier ceux contre la COVID-19 dans le contexte de la déplétion en lymphocytes B, et nous avons différentes stratégies pour y faire face. Mais on ne sait pas vraiment quelles thérapies offrent un avantage à cet égard.

Je suppose qu'en ce qui concerne les différences pratiques, l'accès aux hôpitaux, l'accès aux perfusions intraveineuses, les déplacements, j'ai mentionné les préférences personnelles, et je pense que ce sont probablement les principaux facteurs, mais avec le temps et avec plus de données sur les niveaux d'IgG et je pense aussi qu'il y a des données très précoces sur les réactions à la vaccination en ce qui concerne l'ofatumumab qui pourraient être légèrement avantageuses. Je pense qu'avec plus de données, des données plus solides et des données à long terme, nous pourrions constater une différence entre les thérapies du point de vue de l'innocuité. Mais pour être honnête, le patient est l'acteur principal dans la prise de décision.

Dr Oh : Merci Michael. Je suis entièrement d'accord avec vous. Je pense qu'il est encore tôt et que, de façon générale, la plupart d'entre nous regroupent ces agents anti-CD20 dans une catégorie semblable, et l'avenir nous dira vraiment quelles différences subtiles peuvent émerger au fil du temps. Reza, Michael a abordé brièvement ce point, mais pouvez-vous nous parler un peu de ces choix de thérapie par les agents anti-CD20 lorsque vous pensez par exemple à la planification familiale?

Thérapies anti-CD20

Grossesse



Consignes liées à la reproduction^[a-c]
Éviter toute tentative de conception pendant 6 mois après la dernière dose

Risques liés à la grossesse et au fœtus^[d]
Autoriser 5 périodes moyennes pour l'élimination des médicaments :
18,5 semaines pour l'OCR et le RTX, ~11,5 semaines pour l'OMB


Recommandation générale^[d]
Peu susceptible d'accroître les résultats indésirables (p. ex., avortement spontané, malformations congénitales ou les anomalies congénitales)

Allaitement^[d]
Faible risque pour le nourrisson et peut être administré en toute sécurité
Attente de deux semaines après l'accouchement après la dernière dose
(avis d'expert)

a. Ocrélizumab [RP]. Approuvé en 2017. Révisé en mars 2017; b. Ofatumumab [RP]. Approuvé en 2009. Révisé en août 2020; c. Freedman MS et al. Can J Neurol Sci. 2020;47:437-455; d. Dobson R et al. Pract Neurol. 2022. doi:10.1136/pn-2022-003426 [publication électronique avant impression]

Dr Vosoughi : C'est un autre très bon point, Jiwon. Il suffit d'examiner la monographie de ces médicaments. La prudence doit être de mise et pour l'ocrelizumab et l'ofatumumab, il est recommandé de ne pas tomber enceinte pendant au moins six mois après le dernier traitement. Mais en parlant aux spécialistes de la grossesse, il semble qu'ils aient un point de vue différent, bien qu'il n'y ait pas suffisamment de données à ce sujet. Il semble donc que dans le cas de l'ocrelizumab, nous avons un registre de 200 patients et, jusqu'à présent, il n'y a pas eu de signal d'alarme de fausse couche ou de malformation foetale majeure avec l'ofatumumab, le nombre est moins élevé, mais les deux appartiennent à la même catégorie et le rituximab est sur le marché depuis longtemps, et nous savons que ces médicaments ne sont probablement pas associés à ces cas. Le problème avec ces médicaments, c'est qu'ils traversent le placenta, ce qui pourrait entraîner la suppression du système immunitaire du fœtus. La recommandation générale des spécialistes de la sclérose en plaques est de s'assurer que, lorsque la patiente enceinte arrive à la fin du premier trimestre, elle a passé au moins cinq périodes avec le médicament. Pour l'ocrelizumab, la période est d'environ 4 semaines et pour l'ofatumumab d'environ 2 semaines. Donc, la recommandation générale, bien qu'il s'agisse d'une approche non conforme, est de tenter la conception 1,5 mois après la dernière dose d'ocrelizumab. Pour l'ofatumumab, ils recommandent de programmer les injections de manière à ce qu'elles aient lieu peu après le cycle menstruel. Donc, les patientes ne recevront la prochaine injection que si elles savent qu'elles ne seront pas, ou ne sont pas enceintes. Donc, au troisième trimestre, il n'y aura plus de médicaments détectables dans l'organisme. La question de l'allaitement est encore une fois compliquée. Il n'y a pas de monographie de produit qui ne le recommande pas, mais nous savons que ce sont toutes de grosses molécules, qu'elles ne sont probablement pas excrétées en grande quantité dans le lait maternel et qu'elles seront digérées dans l'estomac du nouveau-né. Il est préférable d'attendre l'allaitement pendant deux semaines ou de recevoir la première perfusion ou injection après l'accouchement deux semaines après l'accouchement.

Conclusion



- Les avantages de l'utilisation précoce de thérapies à haute efficacité contre la sclérose en plaques sont démontrés dans la pratique réelle
- Diverses thérapies anti-CD20 émergent dans le traitement de la sclérose en plaques, avec des données à long terme sur l'efficacité et l'innocuité
- Les différents facteurs, les préférences du patient, le profil de la maladie et l'étape de la vie jouent un rôle clé dans le choix du traitement de la sclérose en plaques

Dr Oh : Merci Reza. Ok, donc je pense que nous allons conclure notre discussion d'aujourd'hui. Je pense que nous avons fait un excellent travail pour illustrer certains des avantages de l'utilisation de thérapies à haute efficacité pour la sclérose en plaques. Nous nous sommes également concentrés sur les divers agents des lymphocytes B qui ont émergé et qui émergent sur le marché et nous avons discuté de l'efficacité de ces agents ainsi que des profils d'innocuité ainsi que des facteurs que nous devons prendre en considération. Enfin, en ce qui concerne les cas concrets, nous avons également discuté de la façon de choisir entre ces thérapies ciblées à lymphocytes B, qui sont souvent liées aux préférences du patient, ainsi que de différents facteurs à prendre en considération, y compris le profil de la maladie du patient et son stade de vie.

Medscape
EDUCATION CANADA

Merci d'avoir participé à cette activité.

Consultez le côté droit de la page du programme pour obtenir des outils et des ressources utiles pour vous et/ou vos patients.

Sur ce, je tiens à remercier encore une fois tous nos experts pour cette discussion très fructueuse. J'aimerais vous remercier pour l'attention et j'espère que vous avez retenu plusieurs points pour votre pratique clinique. J'aimerais vous rappeler que vous pouvez continuer à répondre aux questions qui seront posées et faire l'évaluation. Merci beaucoup.

Cette transcription n'a pas été corrigée.

Conférenciers et divulgations :

Medscape, LLC exige que chaque personne pouvant contrôler le contenu éducatif divulgue toute relation financière avec des entreprises non admissibles ayant eu lieu au cours des 24 derniers mois. Les entreprises non admissibles sont organisations dont l'activité principale est la production, la commercialisation, la vente, la revente ou la distribution de produits de santé utilisés par ou sur les patients.

Tous les relations financières pertinents de toute personne ayant la capacité de contrôler le contenu de cette activité éducative sont énumérées ci-dessous et ont été examinées conformément aux politiques de Medscape. Les autres participant à la planification de cette activité n'ont pas des relations financières pertinentes.

Modérateur :

Dr Jiwon Oh, MD, PhD, FRCPC

Professeur associé de neurologie

Directeur médical, Programme de BARLO Sclérose en plaques

Hôpital St. Michael

Université de Toronto

Toronto, Ontario, Canada

Le Dr Jiwon Oh, MD, PhD, FRCPC, a les relations financières pertinentes suivantes :

- Consultant ou conseiller pour : Biogen Idec; Bristol Myers Squibb Company; EMD Serono; Novartis; Roche; Sanofi-Genzyme
- Conférencier ou membre du bureau des conférenciers de : Biogen Idec; EMD Serono; Roche; Sanofi-Genzyme
- Financement de recherche de : Biogen Idec; EMD Serono; Roche

Experts :

Dr Michael Barnett, MBBS, FRACP, PhD

Professeur de neurologie

Directeur, Unité des essais cliniques sur la sclérose en plaques de la Royal Prince Alfred hospital (RPAH)

Brain and Mind Centre

Codirecteur, MS Research Australia Brain Bank

Royal Prince Alfred Hospital

Sydney, New South Wales, Australia

Dr Michael Barnett, MBBS, FRACP, PhD, n'a aucune relation financière pertinente.

Dr Reza Vosoughi, MD, FRCPC

Professeur associé de neurologie

Hôpital St. Michael

Toronto (Ontario), Canada

Dr Reza Vosoughi, MD, FRCPC a les relations financières pertinentes suivantes :

- Consultant ou conseiller pour : Biogen; Bristol Myers Squibb Company; EMD Serono; Genzyme; Novartis; Roche
- Financement de recherche de : Atara Biotherapeutics; Novartis; Roche
- Chercheur sous contrat pour : Atara Biotherapeutics; Novartis; Roche

Dr Fraser Clift, MD, FRCPC

Professeur associé de neurologie

Université Memorial de Terre-Neuve

St. John's (Terre-Neuve-et-Labrador), Canada

Fraser Clift, MD, FRCPC a les relations financières pertinentes suivantes :

- Consultant ou conseiller pour : Alexion; Biogen; Bristol Myers Squibb Company; EMD Serono; Novartis; Roche; Sanofi

Informations et énoncés de divulgation des médecins/étudiants en médecine/éditeurs/rédacteurs

Maya Khalaf, MSc.

Directrice associée de la formations médicale, WebMD Global, LLC

Maya Khalaf, MSc., n'a aucune relation financière pertinente.

Informations et énoncés de divulgation des réviseurs supplémentaires

Examinatrice de la conformité

Yaisanet Oyola, M.D.

Directrice associée, Accrédiation et conformité, Medscape, LLC

Yaisanet Oyola, M.D. n'a aucune relation financière pertinente.

- **Pair examinateur** : Cette activité a été évaluée par des pairs et l'examineur n'a pas de relations financières pertinentes.

Avis de non-responsabilité

Ce document est uniquement à des fins éducatives. Aucun crédit de formation médicale continue (FMC) ne sera alloué pour avoir lu le contenu de ce document. Pour participer à cette activité, visitez le www.medscape.org/viewarticle/984444

Pour des questions concernant le contenu de cette activité, veuillez communiquer avec le fournisseur de cette activité éducative à CME@medscape.net.

Pour l'aide technique, veuillez envoyer un message courriel à l'adresse suivante : CME@medscape.net

L'activité éducative présentée ci-dessous peut comprendre des scénarios fondés sur des cas fictifs. Les patient(e)s dans ces scénarios représentant des cas fictifs et aucun lien avec tout(e) patient(e) réel(le) n'est coulu ou ne doit être supposé.

Le matériel présenté ici ne reflète pas nécessairement les vues de Medscape, LLC ou celles des entreprises qui soutiennent le programmes éducatifs sur medscape.org. Ce matériel peut porter sur des produits thérapeutiques n'ayant pas encore été approuvées par la Food and Drug Administration des États-Unis et sur un usage hors indication de produits approuvés. Il faut consulter un professionnel de santé qualifié avant d'utiliser tout produit thérapeutique abordé dans le présent matériel. Les lecteurs/-trices doivent vérifier tous les renseignements et toutes les données avant de traiter des patient(e)s ou d'utiliser toute thérapie mentionnée dans le cadre de cette activité éducative.

Medscape Education © 2022 Medscape, LLC