

Anticorps monoclonaux anti-CD20 chez les patients avec une sclérose en plaques primaire progressive naïfs de traitement: une étude multicentrique en vie réelle

M. Hay¹, F. Rollet², R. Casey², A. Kerbrat¹, G. Edan¹, investigateurs OFSEP², E. Le Page¹, L. Michel¹

¹ Service de Neurologie, CHU de Rennes, Rennes, France

² Observatoire Français de la Sclérose en Plaques, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, INSERM 1028 et CNRS UMR 5292, Lyon, France, 69003

INTRODUCTION

Alors que le rituximab n’a pas démontré d’effet significatif sur la progression du handicap dans la sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP), l’ocrelizumab a réussi¹. Cependant, les anticorps monoclonaux anti-CD20 ne sont pas sans risque et sont associés à une augmentation significative des infections graves².

Notre objectif était d’analyser la progression confirmée du handicap (PCH) chez les patients atteints de SEP-PP traités anticorps anti-CD20 *versus* une cohorte contrôle non traitée pondérée. Par ailleurs, nous avons évalué le risque de poussée, l’activité à l’IRM, les taux d’incidence des infections (TII) et identifié les facteurs de risque de PCH chez les patients traités.

RESULTATS

Caractéristiques initiales et de suivi:

Les caractéristiques initiales sont présentées dans le [Tableau 1](#). La médiane de suivi était de 3.9 ans (IQR 2.6-5.2), avec une durée médiane de traitement de 3.0 ans (IQR 2.0-4.2) dans le groupe traité.

	Total N (%)	Anti-CD20 treated N (%)	Untreated N (%)	d Cohen*
Baseline variable	1184 (100)	426 (36)	758 (64)	
Gender				0.136
Men	560 (47.3)	220 (51.6)	340 (44.9)	
Women	624 (52.7)	206 (48.4)	418 (55.1)	
Age				0.683
Median (Q1-Q3)	56.0 (49.3-63.8)	51.9 (44.7-57.7)	58.6 (51.7-65.7)	
MS duration (years)				0.444
Median (Q1-Q3)	6.7 (3.2-12.0)	5.1 (2.7-9.0)	8.4 (3.6-13.6)	
EDSS				0.035
Median (Q1-Q3)	4.5 (4.0-6.0)	4.5 (4.0-6.0)	4.5 (3.5-6.0)	
Disease activity (within 2 years before baseline)				0.562
Active	443 (37.4)	232 (54.5)	211 (27.8)	
Not known as active	741 (62.6)	194 (45.6)	547 (72.2)	
Type of Anti-CD20				NA
Rituximab	295 (69.3)	295 (69.3)	0 (0)	
Ocrelizumab	131 (30.7)	131 (30.7)	0 (0)	

Tableau 1: Caractéristiques initiales de la population totale et par groupe de traitement
*moyenne standardisée ou différence de proportion (distances d de Cohen): une valeur inférieure à 0.2 est considérée comme acceptable, une valeur comprise entre 0.2 et 0.5 indique une différence modérée, entre 0.5 et 0.8 une différence significative, et supérieure à 0.8 une différence majeure

Critère de jugement principal: pas de différence du temps jusqu’à la première PCH entre les deux groupes

Après identification des facteurs de confusion et pondération, les deux groupes ont été équilibrés. La proportion de patients avec une PCH n’a pas montré de différence significative entre les deux courbes de Kaplan-Meier (KM) pondérées (p = 0,2113, [Figure 1A](#)). Une analyse de sous-groupe incluant uniquement les patients traités par ocrelizumab n'a également pas montré de différence significative entre les courbes de KM (p = 0,6115, données non présentées).

CONCLUSIONS

Le temps jusqu’à la première PCH n’était pas différent entre les patients atteints de SEP-PP traités ou non par anticorps anti-CD20. Bien que notre étude soit rétrospective et a inclus principalement des patients traités par rituximab, nos résultats suggèrent qu’une évaluation constante de toutes les données disponibles est nécessaire pour déterminer le meilleur rapport bénéfice/risque pour les patients atteints de SEP-PP, en particulier si l’on considère le risque d’infections graves².

REMERCIEMENTS

La collecte des données a été soutenue par une subvention accordée par l’État français et gérée par l’Agence Nationale de la Recherche, dans le cadre du programme "France 2030", sous la référence ANR-10-COHO-002, Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP), ainsi que par la Fondation Eugène Devic EDMUS contre la sclérose en plaques.

METHODES

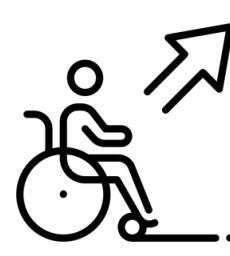
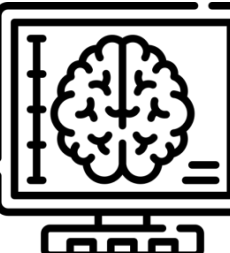
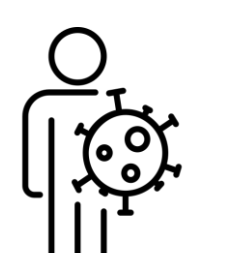
Design de l’étude:

Cette étude rétrospective a utilisé les données de l’observatoire français de la SEP (OFSEP) des patients avec une SEP-PP traités ou jamais traités par anticorps anti-CD20 entre 2016 et 2021.

Critères d’inclusion:

- Score EDSS ≤ 6.5 à l’inclusion
- Avoir au moins 2 évaluations cliniques à 3 moins d’intervalle minimum
- Ne pas être traité par une thérapie modifiant l’évolution de la maladie (DMT) pendant au moins 2 ans avant l’inclusion
- Ne jamais avoir été traité par des anticorps anti-CD20 ou immunosuppresseurs à effet rémanent

Critères de jugement:

-  Temps jusqu’à la première PCH
-  Temps jusqu’à la première poussée
-  Activité IRM à 2 ans
-  Identification des facteurs de risque associés à la PCH dans le groupe traité
-  Taux d’incidence des infections (TII) graves

Analyse statistique:

Chaque variable a été analysée en utilisant une pondération par probabilité inverse de traitement. Les variables « temps jusqu’à l’événement » ont été modélisées à l’aide d’un modèle de risque proportionnel de Cox pondéré, et l’activité IRM a été évaluée par une régression logistique.

Critères de jugement secondaires:

Après identification des facteurs de confusion et pondération, aucune différence statistiquement significative n’a été observée, mais une tendance pour une proportion moindre de patients faisant des poussées dans le groupe traité peut être notée (p= 0.0809, [Figure 1B](#))

La probabilité d’observer une activité IRM à 2 ans était de 11.3% (IC 95% 6.1-17.4) dans le groupe traité et 15.5% (IC 95% 11.1-20.8) dans le groupe non traité, avec un odd ratio ajusté de 0.69 (IC 95% 0.33-1.33), ne montrant donc pas de signification statistique.

L’analyse multivariée a identifié le sexe masculin et la durée de la maladie comme facteurs de risque de PCH, mais le sexe masculin n’était significatif que dans les 2 premières années après le début de l’anti-CD20 (données non présentées). Etant donné la potentielle meilleure efficacité des anti-CD20 chez les patients plus jeunes, nous avons réalisé une analyse « temps jusqu’à l’événement » par groupe d’âge (< 50 ans vs. ≥ 50 ans) dans le groupe traité. Les courbes de KM n’ont pas montré de différence significative (p= 0.4151, [Figure 1C](#)).

Dans le groupe traité, le TII brut était de 6.67 (IC 95% 3.12-14.25) pour 100 personnes-années, tandis que dans le groupe traité, il était de 2.67 (IC 95% 0.80-8.86). Le rapport des TII est donc de 0.40 (IC 95% 0.28-0.56, p<0.001) en faveur du groupe non traité.

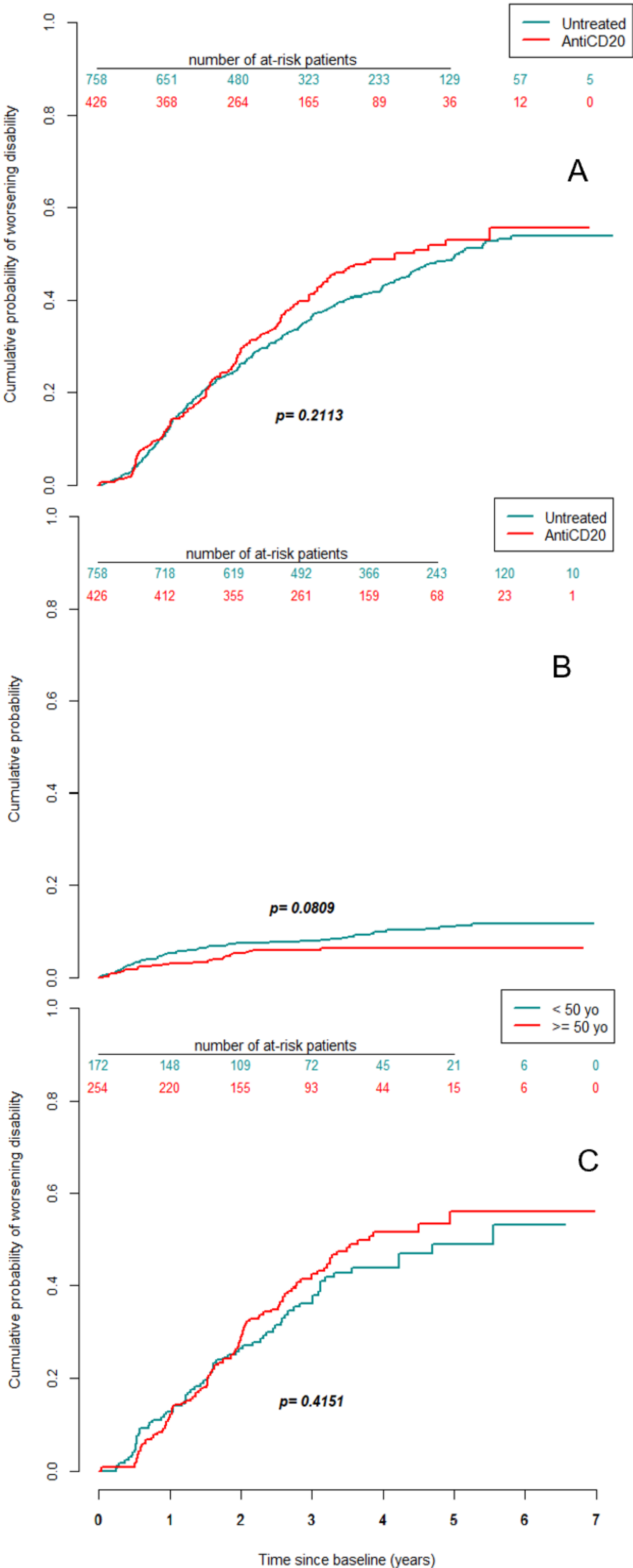


Figure 1: Courbes de Kaplan-Meier pondérées du temps jusqu’à la progression confirmée du handicap (intention de traiter, A); du temps jusqu’à la première poussée (intention de traiter, B); du temps jusqu’à la progression confirmée du handicap par groupe d’âge dans le groupe traité (C).

REFERENCES

- ¹ Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2017 Jan 19;376(3):209-220.
- ² Luna G, Alping P, Burman J, et al. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. JAMA Neurol. 2020 Feb 1;77(2):184-191.

CONTACT - INFORMATION

- marion.hay@chu-rennes.fr
- laure.michel@chu-rennes.fr

