



HAL
open science

Efficacité et tolérance du Rituximab dans une cohorte de patients présentant une SEP rémittente avec activité inflammatoire persistante sous traitement de seconde ligne : étude observationnelle, rétrospective, multicentrique

Pierre Durozard

► **To cite this version:**

Pierre Durozard. Efficacité et tolérance du Rituximab dans une cohorte de patients présentant une SEP rémittente avec activité inflammatoire persistante sous traitement de seconde ligne : étude observationnelle, rétrospective, multicentrique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01908419

HAL Id: dumas-01908419

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01908419>

Submitted on 30 Oct 2018

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.

**Efficacité et tolérance du Rituximab dans une cohorte de patients
présentant une SEP rémittente avec activité inflammatoire persistante
sous traitement de seconde ligne :
étude observationnelle, rétrospective, multicentrique.**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 10 Novembre 2017

Par Monsieur Pierre DUROZARD

Né le 20 août 1988 à Paris 10 (75)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NEUROLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur PELLETIER Jean	Président
Monsieur le Professeur AUDOIN Bertrand	Directeur
Monsieur le Professeur ATTARIAN Shahram	Assesseur
Madame le Docteur RICO Audrey	Assesseur
Monsieur le Docteur MAAROUF Adil	Assesseur
Monsieur le Docteur MARTINEZ ALMOYNA Laurent	Assesseur

**Efficacité et tolérance du Rituximab dans une cohorte de patients
présentant une SEP rémittente avec activité inflammatoire persistante
sous traitement de seconde ligne :
étude observationnelle, rétrospective, multicentrique.**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 10 Novembre 2017

Par Monsieur Pierre DUROZARD

Né le 20 août 1988 à Paris 10 (75)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NEUROLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur PELLETIER Jean	Président
Monsieur le Professeur AUDOIN Bertrand	Directeur
Monsieur le Professeur ATTARIAN Shahram	Assesseur
Madame le Docteur RICO Audrey	Assesseur
Monsieur le Docteur MAAROUF Adil	Assesseur
Monsieur le Docteur MARTINEZ ALMOYNA Laurent	Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI

Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Asseseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaire : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Responsable administratif :

- * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Marie-Thérèse ZAMMIT
- * Intérieur : Joëlle FAVREGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	GALLAIS Hervé
	ALDIGHERI René		GAMERRE Marc
	ALLIEZ Bernard		GARCIN Michel
	AQUARON Robert		GARNIER Jean-Marc
	ARGEME Maxime		GAUTHIER André
	ASSADOURIAN Robert		GERARD Raymond
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BAILLE Yves		GIUDICELLI Roger
	BARDOT Jacques		GIUDICELLI Sébastien
	BARDOT André		GOUDARD Alain
	BERARD Pierre		GOUIN François
	BERGOIN Maurice		GRISOLI François
	BERNARD Dominique		GROULIER Pierre
	BERNARD Jean-Louis		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BERNARD Pierre-Marie		HASSOUN Jacques
	BERTRAND Edmond		HEIM Marc
	BISSET Jean-Pierre		HOUEL Jean
	BLANC Bernard		HUGUET Jean-François
	BLANC Jean-Louis		JAQUET Philippe
	BOLLINI Gérard		JAMMES Yves
	BONGRAND Pierre		JOUVE Paulette
	BONNEAU Henri		JUHAN Claude
	BONNOIT Jean		JUIN Pierre
	BORY Michel		KAPHAN Gérard
	BOURGEADE Augustin		KASBARIAN Michel
	BOUVENOT Gilles		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BOUYALA Jean-Marie		LACHARD Jean
	BREMOND Georges		LAFFARGUE Pierre
	BRICOT René		LEVY Samuel
	BRUNET Christian		LOUCHET Edmond
	BUREAU Henri		LOUIS René
	CAMBOULIVES Jean		LUCIANI Jean-Marie
	CANNONI Maurice		MAGALON Guy
	CARTOUZOU Guy		MAGNAN Jacques
	CAU Pierre		MALLAN- MANCINI Josette
	CHAMLIAN Albert		MALMEJAC Claude
	CHARREL Michel		MATTEI Jean François
	CHOUX Maurice		MERCIER Claude
	CIANFARANI François		METGE Paul
	CLEMENT Robert		MICHOTÉY Georges
	COMBALBERT André		MILLET Yves
	CONTE-DEVOLX Bernard		MIRANDA François
	CORRIOL Jacques		MONFORT Gérard
	COULANGE Christian		MONGES André
	DALMAS Henri		MONGIN Maurice
	DE MICO Philippe		MONTIES Jean-Raoul
	DEVIN Robert		NAZARIAN Serge
	DEVRED Philippe		NICOLI René
	DJIANE Pierre		NOIRCLERC Michel
	DONNET Vincent		OLMER Michel
	DUCASSOU Jacques		OREHEK Jean
	DUFOUR Michel		PAPY Jean-Jacques
	DUMON Henri		PAULIN Raymond
	FARNARIER Georges		PELOUX Yves
	FAVRE Roger		PENAUD Antony

MM FIECHI Marius
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
POYEN Danièle
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
VIGOUROUX Robert
WEILLER Pierre-Jean

PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les
Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les
Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les
Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-
Bretagne)

1976

MM. les
Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les
Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les
Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les
Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les
Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les
Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)

T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les
Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les
Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les
Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les
Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les
Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les
Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les
Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les
Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les
Professeurs

J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les
Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les
Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les
Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHARPIN Denis Surnombre	GORINCOUR Guillaume
ALBANESE Jacques	CHAUMOITRE Kathia	GRANEL/REY Brigitte
ALESSANDRINI Pierre Surnombre	CHAUVEL Patrick Surnombre	GRILLO Jean-Marie Surnombre
ALIMI Yves	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
AMABILE Philippe	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
AMBROSI Pierre	CLAVERIE Jean-Michel Surnombre	GUEDJ Eric
ARGENSON Jean-Noël	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ASTOUL Philippe	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ATTARIAN Shahram	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AUDOUIN Bertrand	COWEN Didier	GUYOT Laurent
AUFFRAY Jean-Pierre Surnombre	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
AUQUIER Pascal	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AVIERINOS Jean-François	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AZORIN Jean-Michel	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AZULAY Jean-Philippe	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOFFART Louis
BAILLY Daniel	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BARLESI Fabrice	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	JOLIVET/BADIER Monique
BARTHET Marc	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTOLI Jean-Michel	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Michel	DELARQUE Alain	KARSENTY Gilles
BARTOLIN Robert Surnombre	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLOMEI Fabrice	DENIS Danièle	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DESSEIN Alain Surnombre	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DESSI Patrick	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DISDIER Patrick	LAUGIER René
BERDAH Stéphane	DODDOLI Christophe	LAUNAY Franck
BERLAND Yvon	DRANCOURT Michel	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERNARD Jean-Paul	DUBUS Jean-Christophe	LE CORROLLER Thomas
BEROUD Christophe	DUFFAUD Florence	LE TREUT Yves-Patrice Surnombre
BERTUCCI François	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
BLIN Olivier	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie- Pascale
BLONDEL Benjamin	ENJALBERT Alain	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FAKHRY Nicolas	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FAUGERE Gérard	LEVY Nicolas
BOTTA Alain Surnombre	FELICIAN Olivier	MACE Loïc
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FENOLLAR Florence	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUBLI Léon	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MARANINCHI Dominique Surnombre
BOYER Laurent	FLECHER Xavier	MARTIN Claude Surnombre
BREGEON Fabienne	FOURNIER Pierre-Edouard	MATONTI Frédéric
BRETELLE Florence	FRAISSE Alain Disponibilité	MEGE Jean-Louis
BROUQUI Philippe	FRANCES Yves Surnombre	MERROT Thierry
BRUDER Nicolas	FRANCESCHI Frédéric	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRUE Thierry	FUENTES Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BRUNET Philippe	GABERT Jean	MICCALEF/ROLL Joëlle
BURTEY Stéphane	GAINNIER Marc	MICHEL Fabrice

CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHABOT Jean-Michel
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET
Emmanuelle
CHARREL Rémi

CHIARONI Jacques
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel
OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PAUT Olivier
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIARROUX Renaud
PIERCECCHI/MARTI Marie-
Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
POUGET Jean Surnombre
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine

GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine

GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte

GONCALVES Anthony
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole

SASTRE Bernard Surnombre
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SERRATRICE Jacques
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas

MICHEL Gérard
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MOAL Valérie
MONCLA Anne
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier

NAUDIN Jean
NICCOLI/SIRE Patricia
NICOLAS DE LAMBALLERIE
Xavier
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TRIGLIA Jean-Michel
TROPANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel

VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

FILIPPI Simon

**PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS
PARTIEL**

ALTAVILLA Annagrazia
BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITE - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent	FABRE Alexandre	MOTTOLA GHIGO Giovanna
ANDRE Nicolas	FOUILLOUX Virginie	NGUYEN PHONG Karine
ANGELAKIS Emmanouil	FRERE Corinne	NINOVE Laetitia
ATLAN Catherine	GABORIT Bénédicte	NOUGAIREDE Antoine
BACCINI Véronique	GASTALDI Marguerite	OUDIN Claire
BARTHELEMY Pierre	GAUDY/MARQUESTE Caroline	OVAERT Caroline
BARTOLI Christophe	GELSI/BOYER Véronique	PAULMYER/LACROIX Odile
BEGE Thierry	GIUSIANO Bernard	PERRIN Jeanne
BELIARD Sophie	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	RANQUE Stéphane
BERBIS Julie	GOURIET Frédérique	REY Marc
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GRAILLON Thomas	ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée
BEYER-BERJOT Laura	GREILLIER Laurent	ROBERT Philippe
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SABATIER Renaud
BOULAMERY Audrey	GUIDON Catherine	SARI-MINODIER Irène
BOULLU/CIOCCA Sandrine	HAUTIER/KRAHN Aurélie	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BUFFAT Christophe	HRAIECH Sami	SAVEANU Alexandru
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise	JOURDE CHICHE Noémie	SECQ Véronique
CAMILLERI Serge	KASPI-PEZZOLI Elise	SOULA Gérard
CARRON Romain	KRAHN Martin	TOGA Caroline
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TOGA Isabelle
		TREBUCHON/DA FONSECA Agnès
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	TROUSSE Delphine
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VALLI Marc
DADOUN Frédéric (disponibilité)	LAGIER Aude	VELLY Lionel
DALES Jean-Philippe	LAGIER Jean-Christophe	VELY Frédéric
DAUMAS Aurélie	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	VION-DURY Jean
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LEVY/MOZZICONACCI Annie	ZATTARA/CANNONI Hélène
DEL VOLGO/GORI Marie-José	LOOSVELD Marie	
DELLIAUX Stéphane	MANCINI Julien	
DESPLAT/JEGO Sophie	MARY Charles	
DEVEZE Arnaud Disponibilité	MASCAUX Céline	
DUFOUR Jean-Charles	MAUES DE PAULA André	
EBBO Mikael	MILLION Matthieu	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	STEINBERG Jean-Guillaume
BARBACARU/PERLES T. A.	LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BERAUD/JUVEN Evelyne (retraite octobre 2016)	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
BOYER Sylvie	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

**MAITRE DE CONFERENCES
ASSOCIE à MI-TEMPS**

REVIS Joana

PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (mono-appartenants)****ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

LAGIER Aude (MCU-PH)

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
AUFFRAY Jean-Pierre (PU-PH) Surnombre
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
PAUT Olivier (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

VELLY Lionel (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

ROLL Patrice (PU-PH)

BURKHART Gary (PAST)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)

KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)

LEVY/MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée (MCU-PH)

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**CARDIOLOGIE 5102**

GUEDJ Eric (PU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)

BONELLO Laurent (PU PH)

MUNDLER Olivier (PU-PH)

BONNET Jean-Louis (PU-PH)

TAIEB David (PU-PH)

CUISSET Thomas (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)

DEHARO Jean-Claude (PU-PH)

RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

FRAISSE Alain (PU-PH) Disponibilité

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)

FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)

VION-DURY Jean (MCU-PH)

HABIB Gilbert (PU-PH)

PAGANELLI Franck (PU-PH)

THUNY Franck (PU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET Technologies de Communication 4604**

BERDAH Stéphane (PU-PH)

HARDWIGSEN Jean (PU-PH)

LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre

SASTRE Bernard (PU-PH) Surnombre

SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre

BEYER BERJOT Laura (MCU-PH)

GAUDART Jean (PU-PH)

GIORGI Roch (PU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

CHAUDET Hervé (MCU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)

DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

MOUTARDIER Vincent (PU-PH)

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

SEBAG Frédéric (PU-PH)

MANCINI Julien (MCU-PH)

TURRINI Olivier (PU-PH)

SOULA Gérard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)

BEGE Thierry (MCU-PH)

BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEHEL Gilles (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)
SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

ALESSANDRINI Pierre (PU-PH) Surnombre
GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre
LEPIDI Hubert (PU-PH)
ACHARD Vincent (MCU-PH)
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
LAUGIER René (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GENETIQUE 4704**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GAUDY/MARQUESTE Caroline (MCU-PH)

BEROUD Christophe (PU-PH)

LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

KRAHN Martin (MCU-PH)
NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
NICCOLI/SIRE Patricia (PU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH)
THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

BACCINI Véronique (MCU-PH)
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise (MCU-PH)
FRERE Corinne (MCU-PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

BERAUD/JUVEN Evelyne (MCF) 65ème section) (retraite octobre 2016)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

LAGIER Jean-Christophe (MCU-PH)
MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
DELARQUE Alain (PU-PH)

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)
SERRATRICE Jacques (PU-PH) disponibilité

EBBO Mikael (MCU-PH)

VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

BOTTA Alain (PU-PH) Surnombre
LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

NEPHROLOGIE 5203

FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BERLAND Yvon (PU-PH)
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (MCU PH)

ADNOT Sébastien (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

NUTRITION 4404**NEUROCHIRURGIE 4902**

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH)
BELIARD Sophie (MCU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GAILLON Thomas (MCU PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)	NEUROLOGIE 4901
CHABANNON Christian (PR) (66ème section) SOBOL Hagay (PR) (65ème section)	ATTARIAN Sharham (PU PH) AUDOIN Bertrand (PU-PH) AZULAY Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI Mathieu (PU-PH) EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
OPHTALMOLOGIE 5502	FELICIAN Olivier (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH) POUGET Jean (PU-PH) Surnombre
DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) MATONTI Frédéric (PU-PH) RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre	PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501	DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)
DESSI Patrick (PU-PH) FAKHRY Nicolas (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section) ROMAN Stéphane (Professeur associé des universités mi-temps)	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502	BLIN Olivier (PU-PH) FAUGERE Gérard (PU-PH) MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH) BOULAMERY Audrey (MCU-PH) VALLI Marc (MCU-PH)
DESSEIN Alain (PU-PH) PIARROUX Renaud (PU-PH) CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) RANQUE Stéphane (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)	PHILOSOPHIE 17
PEDIATRIE 5401	LE COZ Pierre (PR) (17ème section) ALTAVILLA Annagrazia (PR Associé à mi-temps)
CHAMBOST Hervé (PU-PH) DUBUS Jean-Christophe (PU-PH) GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH) MICHEL Gérard (PU-PH) MILH Mathieu (PU-PH) REYNAUD Rachel (PU-PH) SARLES Jacques (PU-PH) TSIMARATOS Michel (PU-PH) ANDRE Nicolas (MCU-PH)	PHYSIOLOGIE 4402
	BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGEON Fabienne (PU-PH) CHAUVEL Patrick (PU-PH) Surnombre JOLIVET/BADIER Monique (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH) BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH) DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité) DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

AZORIN Jean-Michel (PU-PH)
BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section)
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

GREILLIER Laurent (MCU PH)
MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

A Monsieur le Professeur Jean Pelletier : Je vous remercie d'avoir accepté de présider cette thèse. Merci pour l'attention bienveillante que vous portez à vos internes, pour votre écoute de nos souhaits et nos attentes.

A Monsieur le Professeur Bertrand Audoin : Je te remercie de m'avoir guidé pendant cette étude, pour ta disponibilité, ton aide et ton soutien sans faille dans la rédaction de ce travail. Pour m'avoir évité quelques erreurs diplomatiques. Pour tout ce que tu m'as appris et ta passion contagieuse de la neurologie. Pour m'avoir montré que l'on peut exercer la médecine en restant fidèle à ses valeurs.

A Monsieur le Professeur Shahram Attarian : Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Merci de nous rappeler toujours que les patients passent avant tout. Pour la qualité de la formation sur les maladies neuromusculaires et de l'électrophysiologie dispensée dans votre service. Pour tout ce que vous m'avez appris, pour votre rigueur et votre gentillesse.

Au Dr Audrey Rico : Merci d'avoir accepté de participer à ce jury. Merci pour l'aide que tu m'as apportée dans ce travail, ainsi que pour tout ce que tu m'as appris pendant le semestre que j'ai passé dans votre équipe. Pour ces conversations passionnantes sur les patients et la neurologie en général que l'on a eu. Pour ta gentillesse.

Au Dr Adil Maarouf : Merci d'avoir accepté de participer à ce jury. Merci pour l'aide que tu m'as apportée dans ce travail. Pour le temps que tu as passé à me guider pour le recueil des données. Pour ta rigueur scientifique, tes conseils et ta disponibilité.

Au Dr Martinez : Merci d'avoir accepté de participer à ce jury. Merci pour m'avoir accompagné pendant mes premiers pas de neurologue. Pour avoir rattrapé mes premières bêtises. Pour tout ce que tu as continué à m'apprendre pendant les gardes. Pour ta disponibilité, et ton humour.

Merci à tous de me faire l'honneur de siéger dans ce jury. Je me suis adressé à vous pour votre compétence à évaluer ce travail, mais aussi et surtout pour les valeurs et une certaine idée de la médecine que je crois que l'on partage. J'espère en rester digne.

A mes différents maîtres qui m'ont accompagné depuis le début de ma formation : le Dr Martinez, le Pr Azulay, le Pr Pelletier, le Pr Audoin, le Pr Léon, le Dr Laksiri, le Pr Attarian, et leurs équipes. Merci pour ce que vous m'avez appris et ce que vous continuerez à m'apprendre.

A leurs assistant(e)s (Claudine et Marion, Emmanuelle, Clémence, Laureen et Gary, Emilie, Joaquim) pour tout ce que vous m'avez appris, pour avoir supporté un interne qu'il est parfois un peu dur de faire travailler.

A la réa, et à tous ceux que j'y ai croisé. Pour la passion des tuyaux, même si j'ai fini par revenir à mes premiers amours.

A tous ceux avec qui j'ai partagé 6 mois de stage et qui sont devenus des amis: Cyril, Lucile, Julie, Poussin, Joséphine, ...

Aux internes de neuro plus ou moins jeunes : Ludi, Manon, Laureline, Agnès, Stephan, Charline, Cyril, Julie, Etienne, Sarah et Noelle, à tous les jeunes, et même aux très vieux : Stan, Hannah, Sylvain et Boris. Pour ces stages partagés, pour ces cours de DES qui finissent à 4h du mat dans une piscine (pour ne jamais être arrivé à assister aux premières présentations du samedi matin). A j'allais oublier : toi aussi t'es un pirate Ludi.

Aux infirmier(e)s, aides-soignant(e)s et ASH, pour votre aide de tous les jours, pour ces rires partagés.

Aux secrétaires de tous les services où je suis passé, pour vos sourires et votre gentillesse.

Aux équipes des autres centres ayant participé à cette étude : pour leur accueil, et pour avoir supporté mon harcèlement parfois intensif.

Et surtout aux patients, qui resteront toujours nos professeurs les plus réalistes et les plus exigeants. Pour continuer de nous rappeler chaque jour pourquoi on se lève le matin.

A ma mère. A mon père et Véro. Pour leur soutien constant et leur amour inconditionnel. Pour ses valeurs que vous m'avez transmises. Pour cette liberté que vous m'avez donnée. Pour m'avoir permis d'arriver jusqu'ici.

A mes trois sœurs, Anne, Marie et Mathilde, pour tous ce que vous m'avez appris, et tous ces moments partagés. Pour ceux que l'on continuera à partager. Pour avoir toujours été là. A mes chers beaux-frères pour tous ces rires (et ces bières) partagées, et pas seulement...

A leurs mioches (Léa, Camille, Clara, Simon, Josselin, Amelie et Charles), pour toujours me faire rire (et être les seuls à arriver à me faire hurler).

A mon oncle et ma tante, qui aurait voulu être là. On est avec vous.

A mes deux grands-mères, pour m'avoir aidé à grandir et tous ce que vous m'avez transmis.

A Catherine, Marc, Chloé et Romain, Manon, pour m'avoir accueilli parmi eux. Pour ces dimanches midi qui nous ont maintenu la tête hors de l'eau. Pour quelques voyages partagés. Pour votre présence au quotidien.

Et doublement à Manon pour ces quelques mois de coloc.

A Jean pour ton aide dans la langue de Shakespeare.

Au vendéens, oncles et tantes, cousin et cousines, et particulièrement à Louis et Anne, pour votre accueil, votre gentillesse et votre sens de la fête.

Aux Mâconnais : Solène et Mathieu, Janette, Mathieu et Alicia, Benjamin et Guillaume. Et spécialement à mes anciens colocs : Max, Jocelyn, et David. On a grandi ensemble. On s'est perdu et retrouvé. Merci d'être toujours là !

Aux Lyonnais : Clémence et Nico, Thomas, Laura, Anais et Manu, Dom, Haroun, Yoann, Romain, sans qui la fac n'aurait pas eu grand intérêt. Pour tous ses moments et toutes ses bières, margaritas, mojito... partagés. Pour l'amour de la piraterie, des machettes, des bateaux et des gros canons. Aux futurs mariés et au « futurs » femmes enceintes.

A tous ceux dont les rencontres ont jalonné mon parcours : Kubsy (pour m'avoir montré que la crête et les études n'étaient pas antagoniste), Clément pour les bières, burger, et sessions d'escalades partagés. A tous ceux que j'oublie de citer, qui me le pardonnerons j'espère.

A quelques instituteurs et profs qui ont persévéré à essayer me faire rentrer quelques connaissances dans la tête. A un professeur de physique, qui avait vu en moi plus qu'un « insolent touriste » et m'a motivé à continuer. A tous les autres qui ont stimulé mon esprit de contradiction.

Au fotes d'aurthografe, parce que je ne serais pas moi-même si je savais écrire.

A la mer et aux vents dans les voiles, aux montagnes et à la neige. Aux tampons sur le passeport que l'on a délaissé ces derniers temps. A une carte du monde que l'on n'a pas fini remplir. Nous revoilà !

Et avant tout, à toi Caro. Pour t'être occupé de moi pendant que j'écrivais. Sans toi cette thèse n'aurait jamais vu le jour, c'est aussi la tienne. Pour ces 10 années ou presque. Pour tous ces moments en France ou ailleurs, et pour tous ceux qui suivrons.

Table des matières

Table des matières	1
Introduction.....	3
Traitements de première ligne	5
Traitements de seconde ligne.....	6
1. Fingolimod	6
2. Natalizumab.....	8
Troisième ligne thérapeutique.....	11
1. Mitoxantrone	11
2. Alemtuzumab.....	13
Traitements prometteurs.....	15
1. Cladribine.....	15
2. Daclizumab	16
3. Autogreffe de moelle osseuse	17
4. Anticorps monoclonal anti CD20.....	18
a) Le lymphocyte B dans la sclérose en plaques	19
b) Rituximab	21
c) Ocrelizumab	24
d) Ofatumumab	25
Problématique	26
ARTICLE (VERSION ANGLAISE)	27
ABSTRACT	28
INTRODUCTION	29
PATIENTS AND METHODS.....	30
Study population.....	30
Outcomes	30
Statistical analyses	31
RESULTS.....	31
Study population.....	31
Efficacy of Rituximab	33
Safety of Rituximab	35
DISCUSSION.....	36
ARTICLE (VERSION FRANCAISE).....	39
RÉSUMÉ.....	39
INTRODUCTION	40

POPULATION ET METHODE.....	41
Caractéristique de la population	41
Méthodologie.....	41
Analyses statistiques.....	42
RÉSULTATS.....	42
Population	42
Efficacité du Rituximab	45
Tolérance du Rituximab	47
DISCUSSION :.....	47
Coût des traitements :.....	50
Discussion :	52
Bibliographie.....	54

Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire du système nerveux central liée à la survenue de lésions démyélinisantes cérébrales ou médullaires. Dans 80 % des cas, la phase initiale de la maladie est caractérisée par la survenue de déficits neurologiques subaigus et régressifs, appelés « poussées de sclérose en plaques ». Cette évolution définit la forme « récurrente-rémittente » de la maladie (SEP RR). Dans 20 % des cas, le ou les déficits neurologiques apparaissent progressivement, définissant la forme « progressive primaire ». L'évolution naturelle de la maladie tend vers une accumulation de lésions démyélinisantes entraînant une dégénérescence axonale secondaire au sein du système nerveux central. L'accumulation de ces lésions inflammatoires est corrélée à l'installation de déficit neurologique définitif. L'apparition de ce handicap a un impact socio-économique et un retentissement majeur sur la qualité de vie des patients. (1). La survenue fréquente de poussées au stade initial de la maladie a également un retentissement non négligeable sur la qualité de vie des patients et leur intégration socio-professionnelle (2).

Proposer aux patients un traitement efficace, prévenant la survenue de poussées et donc l'apparition d'un handicap, est l'objectif majeur de la prise en charge de la sclérose en plaques de forme récurrente rémittente. Toutefois la sclérose en plaques est une pathologie de présentation hétérogène et le choix thérapeutique doit être individuel en évaluant la balance bénéfice - risque de chaque traitement (3).

Le nombre de traitements de fond de la forme récurrente-rémittente de la sclérose en plaques a fortement augmenté ces vingt dernières années. Les traitements de première ligne se sont diversifiés et des traitements de seconde ligne efficaces et bien tolérés ont été développés. Toutefois un certain nombre de patients présentent une activité inflammatoire résistant à ces deux premières lignes thérapeutiques. Ces traitements présentent également un certain nombre de contre-indications et d'effets indésirables rendant nécessaire le développement d'alternatives thérapeutiques.

Différentes approches ont été proposées dans la prise en charge de la SEP rémittente. La stratégie la plus couramment utilisée dite « d'escalade thérapeutique » a pour but de limiter au maximum les effets indésirables liés aux traitements, tout en recherchant un contrôle optimal de la maladie. Elle consiste à introduire en première intention les traitements les mieux tolérés, puis en cas d'inefficacité, de les remplacer par un traitement connu comme plus

efficace, au risque d'effets indésirables plus élevé. Cette stratégie à l'avantage de favoriser les traitements les mieux tolérés et de limiter le risque iatrogène encouru par le patient. Néanmoins, elle expose les patients résistant aux premiers traitements introduits, à l'apparition de lésion neurologique connue comme corrélée à l'apparition d'un handicap à moyen terme. La seconde approche thérapeutique sépare la prise en charge en une phase d'induction et une phase d'entretien. L'induction consiste à introduire en première intention un traitement connu comme ayant un puissant effet anti-inflammatoire, pendant une période limitée dans le temps. Une fois l'activité inflammatoire contrôlée, le traitement de fond est ensuite rétrogradé vers une molécule moins pourvoyeuse d'effets indésirables. Cette stratégie permet un contrôle rapide de l'activité inflammatoire et donc de limiter le risque d'installation d'un handicap. Toutefois les molécules les plus efficaces sont également celles les moins bien tolérées.

La stratégie de l'escalade thérapeutique est la plus largement utilisée dans la majorité des formes de SEP RR. Néanmoins certaines formes de SEP présentent une activité inflammatoire d'emblée très importante ou résistante aux traitements. Ces formes sont connues comme étant associées à un risque de handicap plus important (2,4,5). Plusieurs définitions de ces SEP agressives ont été proposées (6) mais il n'existe pas de consensus. Certains auteurs avancent qu'un traitement d'induction par des immunosuppresseurs tels que la Mitoxantrone permettrait de réduire à long terme l'activité inflammatoire (7–10) chez ces patients.

Traitements de première ligne

Le schéma thérapeutique communément admis en France dans la SEP RR place en première ligne des traitements immunomodulateurs (Interféron béta et Acétate de glatiramère) et des traitements immunosuppresseurs (Diméthylfumarate et Teriflunomide). Du fait de leur meilleure tolérance les traitements immunomodulateurs sont généralement privilégiés chez les patients naïfs. Toutefois toutes ces premières intentions présentent un bon profil de tolérance.

Les différentes fréquences et voies d'administration (orale, sous cutanée ou intra musculaire) permettent de s'adapter au souhait et à l'environnement du patient.

Toutefois chez certains patients ces traitements de première intention ne permettent pas un contrôle total de la maladie. Sous traitement immunomodulateur injectable le risque de rechute clinique est évalué selon les études entre 55 et 80% et le risque de progression du handicap entre 33 et 46% à 2 ans (11).

Une méta-analyse en réseau de la fondation Cochrane, publiée en 2015 (12) , comparant le Natalizumab, le Fingolimod, l'Alemtuzumab et la Mitoxantrone aux traitements de première ligne concluait que ces 4 traitements surclassaient les autres en termes de prévention de la survenue de poussées. Concernant la prévention du handicap le Natalizumab était le plus efficace.

Traitements de seconde ligne

En France, deux molécules sont reconnues comme ayant une efficacité suffisante et un profil de tolérance favorable pour être proposées en deuxième intention : le Fingolimod et le Natalizumab. La Haute Autorité de Santé française reconnaît ces molécules indiquées dans les formes « très agressives de SEP », définies par :

- L'absence de réponse malgré un traitement de première intention bien conduit :
 - avec cliniquement une persistance de poussées et/ou l'aggravation du handicap
 - associée à l'apparition de ≥ 9 lésions T2 ou ≥ 1 lésion réhaussée après injection de gadolinium
- Une forme de sclérose en plaques d'évolution sévère et rapide :
 - avec cliniquement deux poussées invalidantes dans l'année précédente
 - associée ≥ 1 lésion réhaussée après injection de gadolinium ou une aggravation de la charge lésionnelle T2 à l'IRM

Cependant ces définitions paraissent à ce jour dépassées car elles nécessitent d'attendre l'installation de nombreuses lésions inflammatoires et/ou d'un handicap définitif avant d'introduire un traitement plus efficace.

1. Fingolimod

- **Rôle physiopathologique et mode d'administration :**

Le Fingolimod est un modulateur des récepteurs de la sphingosine 1-phosphate (SP1) impliqué dans la migration des lymphocytes du système lymphatique vers le système nerveux central. Cette molécule agit comme antagoniste de la SP1 entraînant la séquestration des lymphocytes dans les ganglions lymphatiques. La posologie indiquée dans la SEP RR est d'un comprimé de 0,5 mg par jour. Les principales contre-indications sont la grossesse et les troubles de la conduction cardiaque.

- **Efficacité :**

Quatre essais cliniques contre placebo (13–16) ont montré l'efficacité du Fingolimod en termes de réduction de la fréquence des poussées et des signes d'activité inflammatoire à l'IRM.

Plusieurs études ont montré que le Fingolimod était supérieur aux traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs de première ligne. En 2010, Cohen et al. publient les résultats de l'essai clinique de phase 2 TRANSFORMS incluant 1153 patients (17). Dans cette étude, les patients traités par Fingolimod avaient un taux annualisé de poussées et une activité inflammatoire à l'IRM inférieurs à ceux traités par Interféron bêta-1a. En 2014, Nixon et al. comparaient indirectement l'efficacité des 3 différents traitements oraux disponibles dans la SEP RR (18). Les résultats suggéraient que le Fingolimod permet un contrôle complet de la maladie (absence de signe inflammatoire clinique et IRM) chez un plus grand nombre de patients que le Diméthyle fumarate et le Teriflunomide. Une cohorte prospective observationnelle italienne publiée en 2015 par Iaffaldano et al., incluant 613 patients, comparait le Fingolimod aux immunomodulateurs injectables, en relais du Natalizumab (19). Au sein de cette cohorte les patients traités par Fingolimod présentaient une incidence de poussées plus faible que les patients traités par immunomodulateur.

En termes de prévention du handicap, les résultats du Fingolimod rapportés dans la littérature sont inconstants. En effet dans l'étude de phase 3 de Kappos et al. les patients traités par Fingolimod présentaient un score EDSS stable, alors que le groupe placebo s'aggravait (13). Au contraire, l'étude de phase 3 de Calabresi et al. ne retrouvait pas de différence significative de handicap à 24 mois entre les patients sous Fingolimod et sous placebo (16). De la même manière dans les études de phase 2 de Cohen et al. (17) et de Iaffaldano et al (19), il n'existait pas de différence significative entre les groupes Fingolimod et les groupes contrôles. Devant ces résultats, la méta-analyse de la fondation Cochrane, publiée en 2016, concluait à l'impossibilité d'affirmer la supériorité du Fingolimod sur les immunomodulateurs en terme de prévention du handicap (20). Toutefois ces résultats sont à interpréter avec précaution car le handicap est corrélé à la durée d'activité de la maladie. La faible durée de suivi de ces études pourrait expliquer cette absence de différence (12 mois pour l'étude de Cohen et al., 24 mois pour les études de Calabresi et al. et de Kappos et al.).

Chez certains patients atteints de SEP RR, l'activité inflammatoire résiste au Fingolimod. La méta-analyse colligeant les résultats des 6 essais contrôlés évaluant le Fingolimod (20) retrouvait qu'après 24 mois de traitement par Fingolimod : 30% des patients avaient présenté au moins une poussée, 13% une aggravation du handicap, et 11% des lésions réhaussées après injection de gadolinium à l'IRM.

- **Sécurité et effet indésirable :**

Le Fingolimod présente un bon profil de tolérance. La méta-analyse de la fondation Cochrane concluait que les taux d'arrêts de traitement pour effets secondaires étaient similaires chez les patients traités par Fingolimod, Interféron et placebo.

Dans l'essai clinique TRANSFORMS, la fréquence des effets secondaires était comparable dans les groupes Fingolimod et Interféron. Les effets secondaires les plus fréquents étaient les troubles de conduction cardiaque (bloc atrioventriculaire et bradycardie) et les infections. Les effets cardiovasculaires sont généralement maximaux mais transitoires lors de la première administration. Le Fingolimod peut entraîner un œdème maculaire, généralement asymptomatique et régressant après l'arrêt. Huit cas de tumeurs cutanées ont été rapportés sur les 857 patients traités par Fingolimod de cet essai. Aucun décès n'était survenu dans le groupe Fingolimod 0,5mg. Deux décès étaient rapportés dans le groupe traité par Fingolimod à la posologie de 1,25mg. Dans les deux cas la cause était infectieuse : un cas d'infection disséminée au virus Varicella Zoster Virus et un cas de méningite à Herpès Simplex Virus.

2. Natalizumab

- **Rôle physiopathologique**

Le Natalizumab est un anticorps monoclonal spécifique de la sous unité alpha4 des intégrines humaines (VLA4), fortement exprimé à la surface des leucocytes activés et impliqués dans la transmigration de lymphocytes T à travers la barrière hématoencéphalique. Le Natalizumab bloque l'interaction des intégrines avec les molécules Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) et Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1 (MadCAM-1). L'inhibition de ces interactions empêche la transmigration des leucocytes à travers la barrière hémato encéphalique, vers le parenchyme du système nerveux central.

- **Posologie et galiénique**

Le Natalizumab est administré par voie intra veineuse à la posologie de 300mg tous les mois. Les principales contre-indications sont un antécédent d'immunosuppression ou de maladie opportuniste, la grossesse ou l'allaitement et un cancer évolutif.

• Efficacité

Les résultats des différentes études cliniques sont en faveur d'un effet anti inflammatoire majeur du Natalizumab. L'étude de phase 2 de Polman et al. montrait une réduction de la survenue de poussées de 68% et de 92% des lésions réhaussées après injection de gadolinium à l'IRM, comparée au placebo à 1 an (21). L'étude de phase 2 de Rudick et al. montrait que l'association Natalizumab et Interféron réduisait très significativement la survenue de poussées, la progression du handicap et l'aggravation de la charge lésionnelle à l'IRM., chez les patients ayant présenté une poussée au cours de l'année précédente malgré un traitement par Interféron (22). L'étude de phase 2 GLANCE de Pucci et al. montrait des résultats similaires en association avec l'Acétate de glatiramère (23). En 2009 Hutchinson et al. publient les résultats de l'étude de phase 3 AFFIRM confirmant l'efficacité du Natalizumab administré seul dans la prévention de la survenue de poussées, de lésion inflammatoire à l'IRM et de l'aggravation du handicap (24).

Très peu de patients présentent une activité inflammatoire persistante sous Natalizumab. Toutefois le Natalizumab étant un anticorps chimérique, une immunisation avec le développement d'anticorps neutralisants est possible. Ces anticorps sont détectables dans le sérum des patients et leur présence est corrélée avec une réapparition de l'activité inflammatoire (25).

• Sécurité et effet indésirable

La Leuco-Encéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP) est l'effet indésirable le plus craint associé au Natalizumab. Cette infection opportuniste survient chez les patients immunodéprimés porteurs du virus de John Cunningham. Elle se caractérise par une réactivation virale au sein de la substance blanche du système nerveux central, entraînant une sémiologie variée associant déficit focal et cognitif sans rémission spontanée. Cette pathologie est de pronostic effroyable (seulement 10% de survie à 1 an), et aucune thérapeutique n'est à ce jour réellement efficace (26).

Il existe 3 facteurs de risque indépendants de LEMP :

- La durée de traitement avec une augmentation du risque pour une durée supérieure à 2 ans.
- Un antécédent de traitement immunosuppresseur avant l'introduction du traitement.
- La présence d'un anticorps sérique contre le virus JC et la valeur de l'index de cette sérologie.

En 2017 Ho et al. publient les résultats colligés de 4 cohortes de surveillance de patients traités par Natalizumab (STRATIFY-2, STRATA, TOP et TYGRIS). Au sein de cette large cohorte de 37 249 patients, 156 ont déclaré une LEMP. Parmi ces patients le risque de développer une LEMP variait très largement selon la sérologie JC, son index et un antécédent d'autres traitements immunosuppresseurs. Pour les patients présentant une séropositivité pour le virus JC, la probabilité cumulée de déclarer une LEMP à 6 ans (72 perfusions) était estimée à 2,7% pour les patients précédemment traités par immunosuppresseur et de 1,7% en l'absence de traitement immunosuppresseur. Pour les patients présentant un index de charge virale JC inférieur à 0,9 le risque de développer une LEMP était de 0,01% à 1 an, et de 0,6 à 6 ans. Pour un index compris entre 0,9 et 1,5 le risque était de 0,1% à 1 an et de 3,0% à 6 ans. Pour un index supérieur à 1,5 le risque était de 0,2% à 1 an et s'élève jusqu'à 10,0% à 6 ans.

A ce titre les patients traités par Natalizumab doivent bénéficier d'une surveillance clinique, IRM et de l'index de la sérologie du virus JC rapprochée.

- **Différence d'efficacité des secondes lignes**

La majorité des études comparant ces deux traitements retrouve une supériorité du Natalizumab en termes de prévention des poussées, de réduction de l'activité inflammatoire à l'IRM et de prévention du handicap.

En 2015, Kalincik et al. (27) comparaient l'efficacité du Natalizumab et du Fingolimod d'après les données d'une cohorte prospective observationnelle internationale (MSBase). Cette étude incluait 578 patients RRMS présentant des signes d'activité inflammatoire malgré un traitement de première ligne (Interféron bêta ou Acétate de glatiramère), avec une durée de suivi moyenne de 12 mois. La réduction du taux annualisé de poussées était plus marquée chez les patients traités par Natalizumab que chez ceux traités par Fingolimod (respectivement de 1,5 à 0,2 et de 1,3 à 0,4, $p = 0,002$). Sur le plan du handicap, la diminution du score EDSS était 2,8 fois plus importante sous Natalizumab que sous Fingolimod.

En 2016, Barbin et al. (28) comparaient Natalizumab et Fingolimod, chez 629 patients provenant de la cohorte de l'Observatoire Français de la SEP. Les patients traités par Natalizumab étaient plus fréquemment libres de poussées et présentaient moins de lésions réhaussées après injection de gadolinium que ceux traités par Fingolimod.

Troisième ligne thérapeutique

Certains patients présentent une activité inflammatoire persistante malgré un traitement de seconde intention et d'autres un risque trop important de complications, notamment de LEMP sous Natalizumab. Dans ces situations, la conduite à tenir communément admise est de remplacer le traitement en question par l'autre molécule de seconde intention. Ainsi un traitement par Natalizumab pourra être proposé aux patients présentant une SEP active sous Fingolimod et un traitement par Fingolimod pourra être proposé aux patients dont la sérologie JC contre indique la poursuite du Natalizumab.

Malheureusement dans ces situations les impasses thérapeutiques sont relativement fréquentes. Certains patients en échec thérapeutique sous Fingolimod présenteront une sérologie JC contre indiquant un traitement par Natalizumab ou développeront des anticorps neutralisants. D'autres patients chez qui la poursuite du Natalizumab est contre-indiquée, verront l'activité inflammatoire de leur maladie réapparaître sous Fingolimod.

Deux molécules présentent une autorisation de mise sur le marché dans ces indications : la Mitoxantrone et l'Alemtuzumab. Toutefois ces traitements sont responsables de nombreux effets indésirables limitant leurs utilisations.

1. Mitoxantrone

- **Rôle physiopathologique**

La Mitoxantrone est apparentée à la classe des anthracyclines. C'est un agent cytostatique initialement utilisé en cancérologie pour son effet antinéoplasique. Cette molécule inhibe la topoisomérase de type II en s'intercalant entre les 2 brins d'ADN, et empêchant par ce biais leurs réplifications.

Les indications reconnues par la HAS sont restreintes aux formes RR agressives ou aux formes secondairement progressives. L'agressivité est dans ce cas définie par :

- la survenue de deux poussées responsables de séquelles au cours des douze derniers mois :
 - associée à la présence d'une lésion réhaussée après injection de gadolinium en séquence T1 sur une IRM datant de moins de 3 mois
- ou une progression du handicap de 2 points de score EDSS

- associée à une lésion réhaussée après injection de gadolinium.

La Mitoxantrone n'est jamais indiquée en première intention. L'AMM de la Mitoxantrone permet son utilisation en seconde ligne thérapeutique, mais son mauvais profil de tolérance la place en troisième intention en pratique courante.

- **Posologie et galiénique :**

La Mitoxantrone est administrée par voie intra veineuse, à la posologie de 12mg/m² de surface corporelle, tous les mois. La posologie maximale cumulée est limitée à 120mg car la balance bénéfique - risque est défavorable pour une dose cumulée supérieure (29,30).

- **Efficacité :**

Aucun essai randomisé contrôlé contre immunomodulateur n'a évalué la Mitoxantrone dans la SEP RR. Toutefois les essais randomisés contre placebo étaient en faveur d'une importante activité anti inflammatoire. En 1997, Edan et al. et Millefiorini et al. publient les résultats de deux essais cliniques de phase 1 montrant une forte réduction du nombre de lésions inflammatoires réhaussées après injection de gadolinium à l'IRM chez les patients traités par Mitoxantrone, comparée au placebo (31,32). Ces résultats ont été confirmés par Hartung et al. en 2002 qui montrent, dans une étude de phase 2, une réduction de 84% de la progression du handicap ainsi qu'une diminution significative du taux de poussées chez les patients traités par Mitoxantrone.

Plusieurs études ont par ailleurs montré que la Mitoxantrone modifiait à moyen voir long terme le profil évolutif de la maladie, justifiant pour certains auteurs son utilisation en induction dans les formes agressives de sclérose en plaques (7-10).

- **Sécurité et effet indésirable :**

Cette molécule présente des effets secondaires dose dépendants non négligeables. Dans une revue de la littérature, Martinelli Boneschi et al. pour la fondation Cochrane colligeant les données de 221 participants d'après 3 essais thérapeutiques, retrouvaient un taux de 35% d'aménorrhée sous traitement et 12% de ménopause précoce chez les femmes. Dans une autre revue de la littérature de 2010, Marriott et al. avançaient un taux de cardiopathie toxique de 12% avec 0,4% d'insuffisance cardiaque congestive et 0,8% de leucémie aiguë chimio-induite.

2. Alemtuzumab

- **Rôle physiopathologique**

L'Alemtuzumab est un anticorps monoclonal IgG1 kappa humanisé, spécifique de l'antigène CD52 fortement exprimé à la surface des lymphocytes B et T. La fixation de l'Alemtuzumab sur l'antigène CD52 provoque une lyse lymphocytaire par l'activation du complément et d'une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant de l'anticorps.

- **Posologie et galénique**

Lors de l'introduction du traitement, 12mg par jour pendant 5 jours étaient administrés par voie intraveineuse. Une cure d'entretien est réalisée 1 an après l'introduction par l'administration de 12mg par jour 3 jours de suite.

- **Efficacité**

Les différentes études disponibles dans la littérature sont en faveur d'une puissante activité anti inflammatoire de l'Alemtuzumab. En 2008, Coles et al. publient les résultats d'une étude de phase 2 chez 334 patients, montrant que les patients traités par Alemtuzumab présentaient un taux annualisé de poussées et de nouvelles lésions T2 à l'IRM inférieur aux patients traités par Interféron. De plus, le score EDSS de handicap moyen avait diminué dans le groupe Alemtuzumab, contrairement aux patients traités par Interféron qui avaient vu leurs handicaps s'aggraver (33). Deux études de phase 3 (34,35) confirmaient ce résultat et montraient que les patients traités par Alemtuzumab étaient plus fréquemment libres de poussées à 2 ans que ceux traités par Interféron. La phase d'extension de l'étude de phase 2 de Coles et al. de 2008, publiée en 2012 (36), montre que le traitement par Alemtuzumab modifiait durablement le cours évolutif de la maladie. A 5 ans, les patients traités par Alemtuzumab présentaient toujours un taux annualisé de poussées inférieur à ceux traités par Interféron. Les auteurs affirmaient qu'à 5 ans, l'Alemtuzumab diminuait la progression du handicap de 72% et le taux de poussées de 69% comparés à l'Interféron bêta-1a. Aucune étude n'a comparé l'efficacité de l'Alemtuzumab aux traitements de seconde ligne.

- **Sécurité et effet indésirable :**

Toutefois l'Alemtuzumab est associé à d'importants effets indésirables, notamment à un risque élevé de développer une maladie auto-immune. Dans les essais thérapeutiques : 30% des patients ont présenté une dysthyroïdie (36), plusieurs cas de purpura thrombopénique immunologique, d'anémie hémolytique, de neutropénie auto-immune et de

glomérulonéphrite ont été décrits (33,36,37). Ces effets secondaires étaient parfois associés à de graves complications allant jusqu'au décès du patient. Dans la phase d'extension de l'étude de phase 2 de Coles et al., à 5 ans 7% des patients avaient présenté une infection grave comparés à 3% chez ceux traités par Interféron.

De plus le schéma thérapeutique d'administration de l'Alemtuzumab (séquences de perfusions espacées de 1 an) expose à un risque important de suivi irrégulier chez des patients immunodéprimés particulièrement à risque de complication iatrogène.

En janvier 2017, la HAS a jugé le service médical rendu de l'Alemtuzumab modéré dans la prise en charge de la SEP et uniquement pour les formes agressives (38) . Ce rapport conclut à l'absence d'avantage clinique démontré dans la prise en charge de la SEP.

Traitements prometteurs

Aucune des deux molécules indiquées en troisième ligne thérapeutique dans la SEP RR ne présente un profil de tolérance satisfaisant. Ce manque d'alternative thérapeutique viable motive certains centres de référence à proposer à leurs patients des molécules sans indication reconnue par la HAS.

Plusieurs thérapeutiques présentent un intérêt potentiel dans la SEP RR agressive. Cependant il n'existe pas encore dans la littérature d'étude de niveau de preuve suffisant pour justifier leurs recommandations par les sociétés savantes.

1. Cladribine

- **Rôle physiopathologique**

La Cladribine est un précurseur de la 2-chlorodésoxyadénosine-5'-triphosphate (CdATP), phosphorylé par la déoxycytidine kinase (dCK) dans le milieu intracellulaire. La CdATP est un analogue des bases puriques empêchant la synthèse d'ADN en inhibant la synthèse de l'ADN polymérase alpha. L'accumulation de CdATP est principalement observée dans les cellules dotées d'une forte activité dCK, en particulier les lymphocytes et les cellules hématopoïétiques.

- **Posologie et galénique**

La Cladribine a été testée sous forme orale dans la sclérose en plaques pour atteindre une posologie cumulée de 5,25mg/kg et 3,5mg/kg.

- **Efficacité**

Deux essais cliniques montrent une efficacité clinique de la Cladribine. En 2013, Comi et al. publient les résultats de l'essai CLARITY montrant que la Cladribine réduisait l'activité inflammatoire IRM à 96 semaines comparée au placebo (39). En 2014, Leist et al. publient les résultats de l'essai ORACLE-MS, montrant qu'un traitement par Cladribine réduit le risque de conversion vers une forme de sclérose en plaques cliniquement définie, après un premier événement démyélinisant (40).

- **Sécurité et effet indésirable**

Les différentes données disponibles sont rassurantes. Durant l'essai ORACLE-MS, les patients sous Cladribine n'ont pas présenté plus d'effets indésirables que sous placebo (39). Les données de tolérance de l'essai CLARITY publié par Cook et al. en 2011 sont similaires avec une durée de suivi de 96 semaines (41).

2. Daclizumab

- **Rôle physiopathologique**

Le Daclizumab est un anticorps chimérique monoclonal humanisé spécifique de l'antigène CD25 localisé sur la sous unité alpha du récepteur de l'interleukine II, présenté par les lymphocytes T.

- **Posologie et galénique**

Le Daclizumab est administré par voie sous cutanée à la posologie de 150mg toutes les 4 semaines.

- **Efficacité**

Les données actuellement disponibles montrent que le Daclizumab a une activité supérieure à l'Interféron en termes de contrôle de l'activité clinique et IRM mais pas de prévention du handicap. Deux essais cliniques contrôlés contre placebo et un comparé à l'interféron ont été réalisés. En 2010 Wynnd et al. publient les résultats de l'essai CHOICE (42) montrant que les patients traités par une association de Daclizumab et Interféron bêta présentaient moins de lésions réhaussées après injection de gadolinium à l'IRM que sous Interféron seul. En 2013, l'essai SELECT publié par Gold et al. montrait que le Daclizumab réduisait la fréquence des poussées (43). Plus de patients étaient libres de poussées sous Daclizumab que sous placebo à 1 an. En 2015, Kappos et al. publient les résultats de l'essai de phase 3 DECIDE (44) montrant que les patients traités par Daclizumab présentaient un taux annualisé de poussées et une augmentation de la charge lésionnelle inférieurs aux patients traités par Interféron bêta. A noter toutefois qu'il n'était pas retrouvé de différence significative en termes d'aggravation du handicap entre les deux groupes à 12 semaines.

Aucun essai thérapeutique n'a comparé le Daclizumab au Natalizumab, ni au Fingolimod.

- **Sécurité et effet indésirable**

Le Daclizumab semble présenter un profil de tolérance moins favorable que les Interférons bêta. L'essai de phase 3 de Kappos et al. (44) retrouvait un taux d'événements indésirables graves notamment infectieux plus élevé chez les patients sous Daclizumab. Ces résultats étaient confirmés par la phase d'extension de l'essai SELECT (45).

3. Autogreffe de moelle osseuse

- **Rôle physiopathologique**

L'autogreffe de moelle osseuse est initialement indiquée chez les patients atteints d'hémopathie maligne. L'intérêt potentiel de l'allogreffe de moelle osseuse, chez les patients souffrant de maladie auto-immune est d'effacer la mémoire immunitaire en supprimant les cellules auto-réactives dont les lymphocytes B mémoires par une immunosuppression intensive. Le système hématopoïétique du patient est ensuite restauré par la greffe.

Le protocole de greffe se décompose en trois étapes. La phase de mobilisation a pour but d'entraîner un relargage de cellules souches hématopoïétiques dans le sang pour permettre leur recueil. Elle est déclenchée par l'injection de facteur de croissance plus ou moins associée à une chimiothérapie. Le sang est prélevé en périphérie, puis les cellules souches (CD34+) sont sélectionnées par cytophérèse. La deuxième phase vise à entraîner une aplasie médullaire par l'administration d'immunosuppresseur à forte dose. Elle est suivie dans les 24 à 72h, de la transfusion des cellules souches hématopoïétiques dans le but de restaurer le système hématopoïétique du patient.

- **Efficacité**

Les études disponibles dans la littérature reposent sur des échantillons restreints de patients, et aucun essai clinique de phase 3 n'est à ce jour publié. Toutefois les études de phase 2 disponibles chez les patients atteints de SEP RR, suggèrent que l'autogreffe de moelle serait l'un des traitements les plus efficaces. C'est à ce jour le seul traitement permettant de supprimer durablement tout signe d'activité de la maladie. Certains auteurs parlent de guérison.

En 2015, Nash et al. rapportent les résultats d'un essai évaluant l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez 25 patients RRMS après échec des traitements médicamenteux. A trois ans : 78,4% des patients n'avaient présenté aucun signe d'activité

inflammatoire, et 90,9% étaient libres de poussées.

L'étude de phase 2, publiée par Atkins et al. en 2016 (46), évaluait l'autogreffe de moelle chez 24 patients canadiens atteints de SEP secondairement progressive. Les patients inclus étaient âgés entre 18 et 50 ans, présentaient un handicap modéré à sévère. Trois ans après la greffe : 69,9% des patients n'avaient présenté aucun signe d'activité inflammatoire. A la fin de l'étude et avec un suivi médian de 6,7 ans : 70% des patients n'avaient pas eu de majoration du handicap et aucun patient n'a présenté de poussée clinique ni de signe d'activité inflammatoire à l'IRM.

En 2015, Marcardi et al. rapportent les résultats d'une étude de phase 2 comparant la greffe de cellules souches hématopoïétiques et la Mitoxantrone chez 21 patients italiens et espagnols atteints de SEP RR ou SP. La greffe de moelle osseuse avait permis une réduction 79% plus importante, du nombre de nouvelles lésions T2 que la Mitoxantrone. Avec un suivi \geq 3 ans, aucun des patients greffés n'avait présenté de lésion réhaussée après injection de gadolinium lors des IRM de contrôle. Au sein du groupe Mitoxantrone : 56% des patients avaient présenté au moins une lésion réhaussée par le gadolinium lors des IRM de suivi. Le taux annualisé de poussées était plus bas dans le groupe greffé (0,19) que dans le groupe Mitoxantrone (0,6). Toutefois il n'existait pas de différence significative concernant la prévention du handicap entre les 2 groupes.

- **Sécurité et effet indésirable**

Dans leur essai thérapeutique, Nash et al. ont recueilli 130 événements indésirables de grade 3 et 94 de grade 4. La majorité était hématologique (cytopénie) ou infectieux. Dans l'essai d'Atkins et al. (46) un patient est décédé d'une complication attribuée à la greffe : un choc septique compliquant une nécrose hépatique massive secondaire à l'hépatotoxicité d'un des immunosuppresseurs. 67% des patients avaient présenté une complication infectieuse pendant la période de mobilisation. 8 % des patients avaient présenté un effet indésirable de grade \geq 3 pendant le protocole de greffe. 26% des patients ont développé une complication auto-immune (majoritairement dysthyroïdie)

4. Anticorps monoclonal anti CD20

Cinq anticorps monoclonaux anti CD20 ont été développés : le Rituximab, l'Ocrelizumab, l'Ofatumumab, le Tositumomab et l'Obinutuzumab. Actuellement seuls l'Ocrelizumab, le Rituximab et l'Ofatumumab ont été évalués dans la sclérose en plaques.

a) Le lymphocyte B dans la sclérose en plaques

Le rôle central des lymphocytes T (LT) dans la physiopathologie de la sclérose en plaques est depuis longtemps établi. Toutefois il est maintenant admis que les lymphocytes B (LB) jouent également rôle majeur dans le processus inflammatoire caractérisant cette maladie. La fonction la plus connue du LB est la production d'anticorps, mais ces cellules ont un rôle bien plus complexe et polyvalent dans le processus inflammatoire. Les LB, par le biais de la synthèse de cytokine et de la présentation d'antigène, ont un rôle dans la sélection, l'activation et la migration des autres cellules immunitaires, notamment vers le système nerveux central. Des études in vivo et in vitro ont montré que les lymphocytes B des patients atteints de SEP, ont une réponse exagérée lorsqu'ils sont artificiellement activés. Leur synthèse de cytokine pro inflammatoire (IL10 et TNF-alpha) (47) ainsi que le facteur de stimulation granulocytaire pro-inflammatoire (GM-CSF) (48) sont plus importantes que celles des sujets sains. La surexpression de ces facteurs favoriserait un état pro-inflammatoire.

De plus l'une des caractéristiques de la sclérose en plaques est la présence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobuline qui signe une activation anormale des lymphocytes B dans le système nerveux central.

Par ailleurs il semble que le rôle de certains facteurs environnementaux connus comme statistiquement associés à la sclérose en plaques soit lié à leurs interactions avec les cellules B. Le virus d'Epstein-Barr (EBV) se réplique dans le cytoplasme des lymphocytes B et induit une activation chronique. Le tropisme de certains facteurs environnementaux, notamment viraux pour les lymphocytes B, renforce l'hypothèse d'un rôle central voire déclenchant de ces cellules dans la genèse de la maladie. Le rôle exact des lymphocytes B dans la genèse du processus inflammatoire reste toutefois en partie méconnu.

L'implication des lymphocytes dans la physiopathologie de la sclérose en plaques en fait des cibles thérapeutiques potentielles.

(a) Cytokine secretion/
regulation

(b) Antigen presentation
and costimulation

(c) Antibody
production

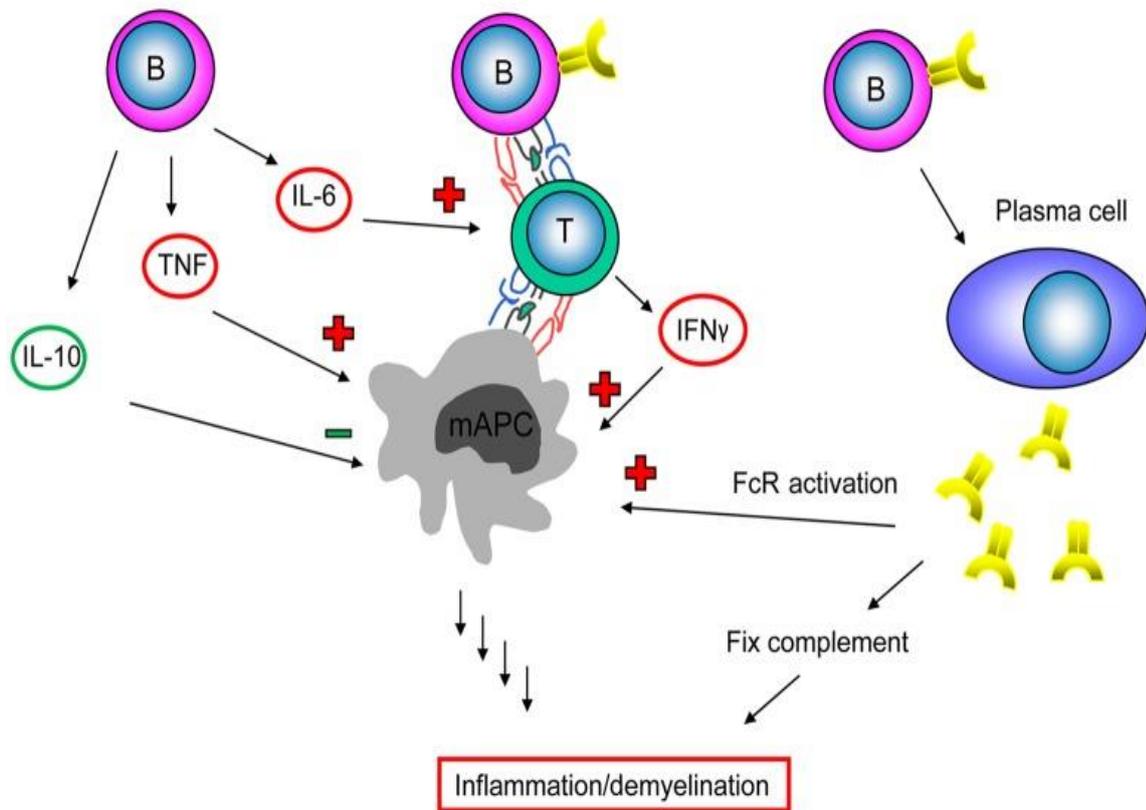


Figure A : rôle des cellules B dans la pathogenèse de la sclérose en plaques (49)

b) Rituximab

- **Rôle physiopathologique**

Le Rituximab est historiquement le premier anticorps monoclonal antiCD20 développé. Il a obtenu une première autorisation de mise sur le marché en 1997 aux USA et en 1998 en Europe, comme traitement des lymphomes malins non hodgkiniens. L'arrivée de ce traitement a révolutionné la prise en charge de cette pathologie et largement contribué au développement de sa classe thérapeutique. Actuellement le Rituximab est indiqué en traitement des leucémies lymphoïdes chroniques, des lymphomes non hodgkiniens, des lymphomes folliculaires, de la granulomatose avec polyangéite, de la polyangéite microscopique, des dermatomyosites, des polymyosites et de la polyarthrite rhumatoïde.

Le Rituximab est un anticorps monoclonal chimérique de type IgG1, développé à partir d'un anticorps murin. Il cible spécifiquement l'antigène de surface CD20 : une protéine transmembranaire exprimée par les cellules B au cours de leur maturation. Il est peu exprimé par les progéniteurs B et les plasmocytes. Le rôle de la protéine CD20 reste mal connu. Elle serait impliquée dans la phase de reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes B. Le CD20 jouerait un rôle dans la constitution des canaux calciques de type SOC déclenchant l'activation du Récepteur Cellulaire de type B. La fonction du CD20 ne semble pas être impliquée directement dans le mécanisme d'action du Rituximab.

Le Rituximab se fixe sur une portion extra-membranaire du CD20, entraînant une destruction de la cellule présentatrice. Cette lyse est médiée par 2 mécanismes. La fixation de l'anticorps entraîne une migration transmembranaire du CD20 activant la voie de la protéine kinase C déclenchant une apoptose. Parallèlement la fixation de l'anticorps sur la membrane lymphocytaire entraîne l'activation du complexe d'attaque membranaire, ainsi que le recrutement de Lymphocyte *Natural Killer* et de monocytes. Ces différents mécanismes aboutissent à la lyse cellulaire.

- **Posologie et galiénique**

Le Rituximab est administré par voie intra veineuse. La posologie la plus couramment utilisée dans la SEP RR est de 1000mg le premier jour de traitement, suivie d'une nouvelle administration de 1g à 15 jours. Des perfusions d'entretien sont réalisées tous les 6 mois dans la majorité des cas. Il n'existe pas de consensus concernant la dose à administrer lors des perfusions d'entretien. Celle-ci varie généralement entre 500mg et 1000mg. Contrairement à la neuromyéélite optique, le monitoring des lymphocytes B mémoires n'est pas utilisé en pratique courante comme biomarqueur de l'efficacité du Rituximab.

• Efficacité dans la SEP

L'étude de phase 1 publiée en 2008 par Bar-Or et al. évaluait la tolérance du Rituximab de 26 patients suivis pendant 72 semaines après avoir reçu 2 perfusions de 1000mg de Rituximab espacées de 15 jours. Aucun effet secondaire grave n'est survenu. 80,8 % des patients étaient libres de poussées à 72 semaines. Les IRM de suivi montraient une diminution du nombre de lésions réhaussées après injection de gadolinium à partir de la 4ème semaine de traitement.

La même année, Hauser et al. publient les résultats de l'essai de phase 2 HERMES, contrôlé contre placebo (49). Cette étude incluait 104 patients suivis pendant 48 semaines. Le Rituximab entraînait une réduction du nombre total de nouvelles lésions réhaussées par le gadolinium, comparée au placebo. Le nombre de patients libres de poussées était plus important dans le groupe Rituximab.

Dans un essai de phase 2 publié en 2010, Naismith et al. (50), montraient que l'adjonction de Rituximab réduisait l'activité inflammatoire chez les patients échappant au traitement immunomodulateur injectable seul. Après un suivi de 52 semaines, 74 % des patients traités par Rituximab ne présentaient aucune lésion réhaussée par le gadolinium lors de la dernière IRM, contre seulement 26 % sous immunomodulateur seul.

En 2016, Alping et al. publient les résultats d'une étude comparant Fingolimod et Rituximab en relais du Natalizumab sur une cohorte de 256 patients séropositifs pour le virus JC. 55 % des patients étaient traités par Fingolimod et 45 % par Rituximab. Un an et demi après le relais, 1,8 % des patients sous Rituximab avaient présenté au moins une poussée, contre 17,6 % chez les patients traités par Fingolimod. Les taux d'effets secondaires et d'arrêts de traitement étaient inférieurs chez les patients traités par Rituximab (respectivement 5,3 % et 1,8 % contre 21,1 % et 28,2 % chez les patients dans le groupe Fingolimod). Concernant les données de suivi radiologique IRM : 1,4 % des patients traités par Rituximab présentaient des lésions réhaussées après injection de gadolinium contre 24,2 % sous Fingolimod.

En 2016, Salzer et al. (51) publient les résultats d'une cohorte suédoise de 822 patients atteints de SEP et traités par Rituximab. Parmi ces patients, 67,8% présentaient une forme récurrente – rémittente. Concernant l'activité inflammatoire : 26,2% des patients présentaient des lésions réhaussées après injection de gadolinium avant l'introduction du Rituximab, contre 4,6% durant le traitement. Le taux annualisé de poussées était de 0,044 et le score EDSS était stable pour les patients atteints de forme RR.

En 2017, au sein d'une cohorte de 1383 patients, Spelman et al. comparent l'efficacité du Rituximab (461 patients) et celle d'un traitement immunomodulateur (922 patients traités par Interféron ou Acétate de glatiramère). Les patients étaient appariés selon l'âge, le sexe, le nombre de traitements antérieurs et le nombre de poussées survenues au cours des 12 derniers mois. Dans cette étude, les patients traités par Rituximab avaient une fréquence de poussées et un score EDSS moindre que ceux traités par Interféron.

• Sécurité et effet indésirable

Dans la cohorte de Salzer et al., parmi les 822 patients suivis pendant une durée moyenne de 23,1 mois : 89 effets indésirables ont été rapportés. 76 d'entre eux étaient infectieux et 2 néoplasiques. 4 patients sont décédés de différentes causes : trouble du rythme cardiaque, insuffisance respiratoire, complication d'une chirurgie cardiaque et suicide par intoxication. Une réaction à la perfusion est survenue dans 7,8% des administrations de Rituximab (3 de grade 3, 79 de grade 2 et 159 de grade 1).

Une étude sur une large cohorte, publiée en 2015 par van Vollenhoven et al. évaluaient l'efficacité du Rituximab chez 3595 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les plus anciens patients totalisaient jusqu'à 11 ans de durée de traitement, et 1246 patients étaient traités depuis plus de 5 ans. Une infection sévère est survenue chez 3% des patients. Le risque de néoplasie n'était pas augmenté, comparé à la population générale. Aucun cas de LEMP n'est rapporté dans cette cohorte.

Deux études tirées du registre allemand des maladies auto-immunes (*German Registry for autoimmune disease* : GRAID) évaluaient la tolérance du Rituximab. La première analyse listait les différents types d'effets indésirables survenus et leur répartition chez 370 patients traités pour une maladie auto-immune autre qu'une polyarthrite rhumatoïde (52). Dans cette cohorte 12,2% des patients avaient présenté une infection, dont 5,3% grave. La quasi-totalité de ces infections survenaient dans les 7 premiers mois, et particulièrement les deux premiers. 2,9% des patients avaient présenté une réaction à la perfusion jugée sévère. 3% des patients de cette cohorte sont décédés, dont une majorité d'une complication infectieuse.

La seconde étude provenant de la cohorte GRAID, comparait les effets indésirables survenus avant et après Rituximab. 56 patients atteints de maladie inflammatoire du système nerveux central étaient inclus (sclérose en plaques et neuromyéélite optique) (53). Les infections étaient plus fréquentes durant la période d'efficacité du Rituximab qu'avant le

traitement. D'autres effets indésirables peu spécifiques étaient également augmentés sous Rituximab : les douleurs abdominales et les éruptions cutanées. Toutefois les résultats de cette étude sont à interpréter avec prudence car le suivi moyen est court (9,6 mois) et l'échantillon de patients est faible (56 sujets inclus).

Seul un cas de LEMP a été rapporté dans la littérature chez un patient traité par Rituximab en monothérapie, dans le cadre d'une polyarthrite rhumatoïde. Ce patient a développé les premiers symptômes de LEMP 18 mois après la dernière administration du Rituximab. Toutefois l'implication du Rituximab reste incertaine, ce patient souffrait également d'un cancer ORL traité par chimiothérapie 9 mois avant les premiers symptômes de LEMP.

c) Ocrelizumab

- **Rôle physiopathologique**

L'Ocrelizumab, est un anticorps antiCD20 humanisé ayant la même cible antigénique que le Rituximab.

- **Posologie et galénique**

Lors des études de phase 3 l'Ocrelizumab était administré par voie intraveineuse. La première administration était de 2 fois 300mg espacées de 15 jours. Puis renouvelée à la posologie de 600mg toutes les 24 semaines.

- **Efficacité**

En 2011, Kappos et al. publient les résultats d'un essai de phase 2 contrôlé contre placebo et interféron bêta-1a (11) réalisé chez 218 patients atteints de SEP RR suivis pendant 48 semaines. Deux posologies d'Ocrelizumab étaient utilisées : 600mg et 2000mg. Les patients des groupes Ocrelizumab 600mg et 2000mg étaient plus nombreux à ne présenter aucune lésion rehaussée après injection de gadolinium (respectivement 77% dans le groupe 600mg et 82,7% dans le groupe 2000mg), comparé au groupe placebo (35%) et au groupe Interféron (48%). Les résultats étaient similaires concernant l'activité clinique : 95% et 93% étaient libres de poussées à 24 semaines dans les groupes Ocrelizumab, alors qu'ils n'étaient que 70% dans le groupe placebo et 83% dans le groupe Interféron.

Deux études de phase 3 (OPERA I et II) ont évalué l'Ocrelizumab chez 821 et 835 patients atteints de SEP RR. Elles comparaient l'administration de 600mg d'Ocrelizumab toutes les 24 semaines à l'Interféron bêta-1a 44µg, pendant 96 semaines. Dans les deux

études, le taux annualisé de poussées était moindre sous Ocrelizumab (0,16 poussée-année) que sous Interféron. Les résultats secondaires étaient en faveur d'une supériorité de l'Ocrelizumab concernant la prévention du handicap et la réduction du nombre de lésions réhaussées par le gadolinium à l'IRM.

- **Sécurité et effet indésirable**

Au cours des 2 essais de phase 3 : 6,9% et 7% des patients traités par Ocrelizumab ont présenté un effet indésirable grave. Les résultats étaient similaires voire légèrement supérieurs chez les patients traités par Interféron (7,8% et 9,6%). Un patient traité par Ocrelizumab est décédé (suicide). 56,9% des patients traités par Ocrelizumab ont développé une infection pendant la période de suivi, dont 1,3% d'infection grave. Les plus fréquentes des infections touchaient les voies aériennes supérieures (bronchite, rhinopharyngite) ou le bas appareil urinaire (cystite). Les réactions à la perfusion étaient fréquentes (34,3% des cas), mais bénignes hormis pour l'une d'entre elles (bronchospasme) ayant nécessité une intervention médicale. Quatre patients traités par Ocrelizumab ont développé un cancer (2 cancers du sein, un cancer rénal et un mélanome). Aucune infection opportuniste et notamment aucune LEMP n'ont été rapportées dans cette étude.

d) Ofatumumab

L'Ofatumumab, est un anticorps antiCD20 humain (IgG1) ayant la même cible antigénique que le Rituximab. Seule une étude de phase 2 contre placebo a évalué l'efficacité et la tolérance de cette molécule dans la SEP RR (54). A 24 semaines l'Ofatumumab permettait une diminution du nombre de lésions réhaussées après injection de gadolinium. Les patients n'avaient pas présenté d'effet indésirable précoce grave.

Problématique

Malgré la multiplication récente des thérapies disponibles dans la SEP rémittente, certains patients présentant une forme particulièrement agressive de SEP sont en impasse thérapeutique. De nombreux travaux suggèrent que les anticorps monoclonaux anti-CD20 pourraient représenter une alternative thérapeutique chez ces patients compte tenu l'activité majeure de cette classe thérapeutique sur l'activité inflammatoire de la SEP. Actuellement seul le Rituximab est disponible sur le marché français pour des indications non neurologiques comme la polyarthrite rhumatoïde et certaines hémopathies. Nous présentons ici les résultats d'une étude observationnelle visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du Rituximab, en cas d'échec des traitements de seconde ou de troisième intention au sein d'une cohorte multicentrique nationale de patients atteints de SEP RR.

ARTICLE (VERSION ANGLAISE)

RITUXIMAB AS RESCUE THERAPY IN RRMS PATIENTS WITH DISEASE ACTIVITY DESPITE SECOND-LINE TREATMENT

Pierre Durozard^{1,2}, Adil Maarouf^{1,2,3}, Clémence Boutiere^{1,2}, Audrey Rico Lamy¹, Jean Pelletier^{1,2,3}, Bertrand Audoin^{1,2,3}, Aurelie Ruet^{4,5}, Bruno Brochet^{4,5}, Sandra Vukusic^{6,7}, Clarisse Carra-Dalliere⁸, Pierre Labauge⁸, Guillaume Mathey⁹, Marc Debouverie⁹, Caroline Papeix¹⁰, Elisabeth Maillart¹⁰, Catherine Lubetzki¹⁰, Caroline Bensa¹¹, Olivier Gout¹¹, Claire Giannesini¹², Bruno Stankoff¹², David Brassat^{13,14,15}

¹Pôle de Neurosciences Cliniques, Service de Neurologie, APHM, Hôpital de la Timone, ²Aix-Marseille Université, ³CNRS, CRMBM UMR 7339, CNRS, ⁴Service de Neurologie, CHU de Bordeaux, ⁵Université de Bordeaux, ⁶Service de Neurologie, sclérose en plaques, pathologies de la myéline et neuro-inflammation, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Hospices Civils de Lyon, ⁷Fondation Eugène Devic EDMUS contre la Sclérose en Plaques, ⁸Departement de Neurologie Centre Expert Sclérose en Plaques Centre de Référence Leucodystrophies Adultes, CHU de Montpellier, ⁹Service de neurologie, Hôpital Central, CHU de Nancy, ¹⁰Service de neurologie, Hôpital Universitaire de la Pitié Salpêtrière, Assistance publique - Hôpitaux de Paris, ¹¹Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild, ¹²Service de neurologie, Hôpital Saint Antoine, Assistance publique - Hôpitaux de Paris, ¹³Pôle des neurosciences, CHU, hôpital Pierre-Paul Riquet, Toulouse, France, ¹⁴INSERM U1043, ¹⁵Université Toulouse III

This work has been performed with the help of the French Observatoire of Multiple Sclerosis (OFSEP) which is supported by a grant provided by the French State and handled by the "Agence Nationale de la Recherche," within the framework of the "Investments for the Future" program, under the reference ANR-10-COHO-002.

ABSTRACT

Objective: To investigate the efficacy of Rituximab as rescue therapy in patients with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) and persistent disease activity confirmed by MRI despite second-line treatment.

Methods: In this observational nationwide retrospective multicenter study, we first identified 351 off label Rituximab treated patients through a cohort of 15984 RRMS patients. In this group, we identified patients with disease activity prior to Rituximab confirmed by MRI (one or more new T2 lesion and/or gadolinium enhancing lesion) despite second-line treatment (fingolimod, natalizumab or Mitoxantrone) with a follow-up after Rituximab initiation longer than 6 months. Outcome data were collected from the OFSEP register and medical charts.

Results: Fifty patients were identified. Median Rituximab treatment duration was 1.1 year (0.5 – 6.4). Latest median EDSS (4, 0 - 7.5) on Rituximab treatment was significantly lower compared to median EDSS before Rituximab (4.5 0 - 7; $p < 0.0001$). EDSS decreased in 23 patients, remained unchanged in 25 patients and increased in 2 patients. Mean annualized relapse rate significantly decreased from 0.8 during second-line treatment to 0.18 after Rituximab ($p < 0.0001$). While 72 % of patients showed gadolinium enhancing lesions on the last MRI performed during second-line treatment, 8 % of them showed gadolinium enhancing lesions on the first MRI performed 6.1 months after Rituximab ($p < 0.0001$). 16 adverse events (all ≤ 3) were collected during treatment in 10 patients.

Conclusion: The present study provides level IV evidence that Rituximab reduces clinical and MRI disease activity in patients with active RRMS despite second-line treatment.

INTRODUCTION

Although the number of disease modifying treatments (DMT) for relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) has considerably increased over the past twenty years some patients suffer from persistent disease activity despite second-line treatment. In such patients, therapeutic strategies are limited and frequently associated with important side effects. During the last ten years, several studies have highlighted the efficacy of anti-CD20 monoclonal antibodies on the inflammatory activity of MS. The efficacy of Rituximab in RRMS was first reported in two study in 2008 (49,55). Bar-Or et al showed, in an open label study including 26 patients followed for 72-week, a reduction of mean gadolinium enhanced lesions (CEL) from 1.31 at trial entry to 0 through week 72 with 80.8% of patient free of relapses at the trial-end. Hauser et al, in a double-blind phase II study, showed a reduction of more than 90% of CEL and 50% of relapses compared to placebo. In 2010, Naismith et al, reported in a phase II study the potential efficacy of Rituximab as add-on therapy in patients with clinically and radiologically active RRMS despite injectable immuno-modulatory treatments (50). This study showed a reduction of 88% of CEL and an improvement of MSFC at week 52. In 2011, a phase II study demonstrated the superiority of Ocrelizumab compared to beta1-IFN on MRI activity (56). More recently, the efficacy of Ocrelizumab was reported in two phase III controlled studies including a total of 1656 RRMS patients (57). Compared to INF beta-1a, patient in the Ocrelizumab arm showed lower rates of relapse (46%), MRI activity (94%) and progression (hazard ration = 0.60 [95% CI, 0.43 to 0.84]). In 2016, Alping et al, demonstrated in a retrospective study that Rituximab appears more effective than fingolimod in patients switching from natalizumab in the context of positive JC virus serology (58). In a large retrospective study, Salzer et al reported a potential high efficacy and safety of Rituximab on inflammatory activity whatever the MS phenotypes (51). Recently, Spelman et al, showed in a retrospective study the superiority of Rituximab on IFN beta and glatiramer acetate in RRMS (59). These studies provided strong arguments for the high level of efficacy of anti-CD20 monoclonal antibody on the inflammatory activity of MS. However, the potential efficacy and safety of Rituximab as rescue therapy in patients with active RRMS despite second line treatments remains unknown. We reported here the results of a nationwide multicentric retrospective study on patients treated by Rituximab for persistent disease activity confirmed by MRI despite second line DMT.

PATIENTS AND METHODS

Study population

This study is part of the project of the French Observatory of Multiple Sclerosis (OFSEP). Each patient included in the OFSEP cohort gave free and informed consent for anonymised use of clinical, biological and MRI data in non interventional research purposes. Nine tertiary MS centers, members of the OFSEP, participated in this study: the University Hospitals of Bordeaux, Lyon, Toulouse, Marseille, Montpellier, Nancy and Paris (Pitié-Salpêtrière hospital, Rothschild Foundation, Saint Antoine hospital). Inclusion criteria were: i) a diagnosis of RRMS according to 2010 McDonald revised diagnostic criteria; ii) disease activity confirmed by MRI (one or more contrast enhancing lesion (CEL) after gadolinium infusion or/and increase number of T2 lesion) despite a second-line therapy (fingolimod, natalizumab, Mitoxantrone, cyclophosphamide or Alemtuzumab); iii) introduction of Rituximab for persistence inflammatory activity. Exclusion criteria were: i) absence of cerebral and spinal cord MRI in the 12 months preceding the introduction of Rituximab; ii) absence of available clinical and radiological (MRI) data after introduction of Rituximab, iii) clinical follow-up after Rituximab less than 6 months.

Outcomes

Rituximab was administrated after a washout period defined as the time between the last administration of the previous second-line treatment and the first infusion of Rituximab. Rituximab was considered active from the day of first infusion up to 12 months after the last administration. Duration of treatment follow-up was calculated between the first infusion of Rituximab and the last clinical evaluation. For patients who stopped Rituximab treatment, they were considered to be still treated up to 12 months after the last infusion of Rituximab in the absence of any other treatment, or until the date of the next treatment in case of a treatment switch. Relapse was considered as the occurrence of a neurological signs persisting more than 24 hours, in the absence of fever, infections or other intercurrent phenomena. We collected the dates of all relapses since the onset of the disease. Disease duration was calculated between the first clinical neurological event and the last clinical evaluation. The values of Expanded Disability Status Scale (EDSS) on the day of Rituximab initiation and at the last clinical evaluation were collected. The annualized relapse rate (ARR) of the period between the onset of the disease and Rituximab initiation was collected. The ARR during the second line treatment, during the last year before Rituximab initiation and during the period after Rituximab initiation were also collected. All the available reports of MRI performed before and after Rituximab were collected. The presence or absence of CEL, and the stability or increase number of T2 lesions compared to the previous MRI were reported. For the sake of

readability each MRI was numbered in reference to the MRI performed just before Rituximab initiation, arbitrarily named MRI₀. MRI₁ was the first MRI performed after the Rituximab, MRI₂ the second etc. MRI₋₁ was the MRI performed before MRI₀, MRI₋₂ was the MRI performed before MRI₋₁ etc. The number of relapse between two subsequent MRI was collected. Finally, the last MRI performed during the second line treatment was named MRI_{SL}. All adverse Events (AE) after Rituximab initiation mentioned in the medical record were registered, and graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events. The following AEs were recorded: deaths, malignancies, autoimmune disorders, allergic reactions, infusion-related AE and infections. We did not take into account uncomplicated lower urinary tract infections, or uncomplicated upper respiratory tract infections.

Statistical analyses

Statistical analyses were performed using JMP 9.0.0, SAS Institute Inc and R version 3.4.0, The R Foundation for Statistical Computing. Potential changes of ARR between post Rituximab period and the different periods before Rituximab were assessed using a Wilcoxon signed rank test with continuity correction. Potential changes of EDSS at the last clinical evaluation after Rituximab and EDSS on the day of the first infusion of Rituximab were assessed using a Wilcoxon signed rank test with continuity correction. Potential changes in the percentages of patients with CEL on MRIs performed after Rituximab compared to the last MRI performed during second line treatment (MRI_{SL}) were assessed using the q test of Cochran.

RESULTS

Study population

The total number of patients with RRMS diagnosis according to the revised Mac Donald criteria listed in the databases of the centers included in the present study was 15984 patients at the time of collection (from June 2017 to October 2017). 351 out of 15984 patients were treated with Rituximab (respectively 24 out of 1706 in Bordeaux, 44 out of 3184 in Lyon, 84 out of 709 in Marseille, 33 out of 1581 in Montpellier, 9 out of 2893 in Nancy, 21 out of 1869 in the Pitié-Salpêtrière hospital, 23 out of 519 in the Rothschild Foundation, and 14 out of 573 in the Saint Antoine Hospital in Paris, and 99 out of 2950 in Toulouse). Finally, 50 patients fulfilled the two last criteria: disease activity confirmed by MRI during second line treatment before Rituximab and a minimum follow-up of 6 months after Rituximab initiation (1 in Bordeaux, 4 in Lyon, 18 in Marseille, 3 in Montpellier, 2 in Nancy, 2 in the Pitié-Salpêtrière hospital, 7 at the Rothschild Foundation, 2 at the Saint Antoine Hospital in Paris and 11 in Toulouse).

Table 1 : Characteristic population

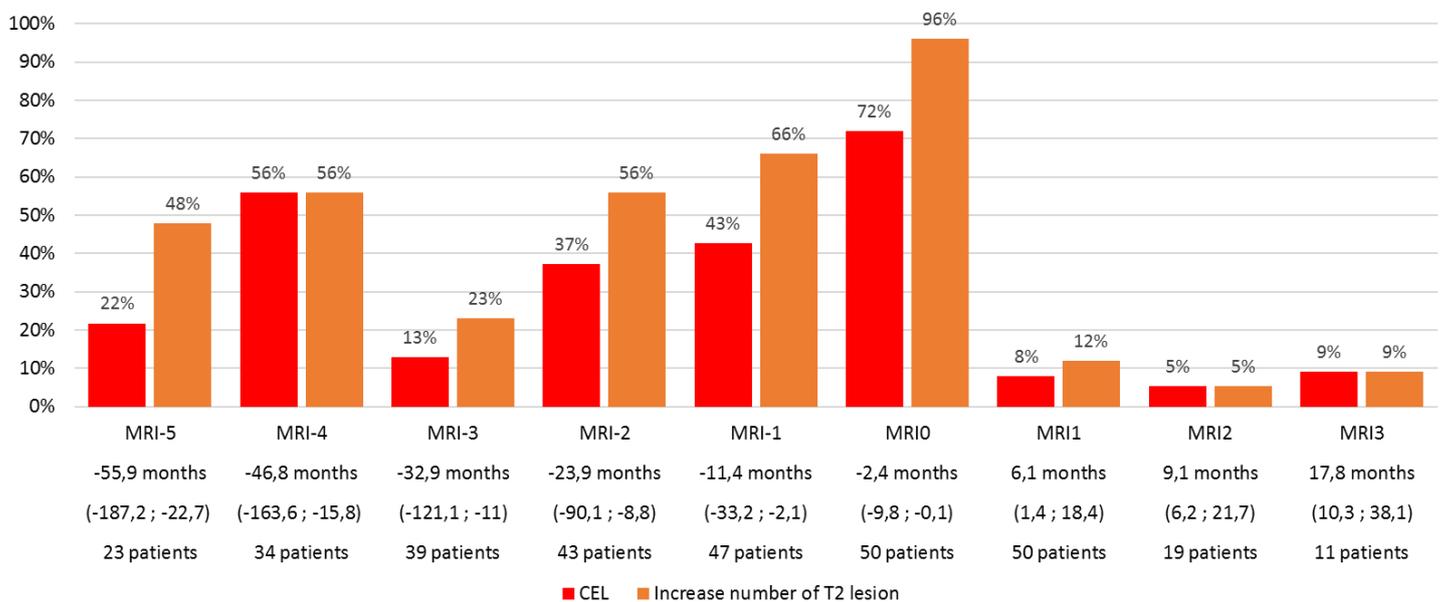
Characteristic population	
Age (years):	37.5 (19 - 63)
Sexe ratio (M/W):	3.17 (38 / 12)
Follow-up duration (years):	- - -
- before Rituximab	10.1 (1.6 – 27.4)
- after Rituximab	1.1 (0,4 – 6.4)
EDSS at Rituximab initiation:	4.5 (0 - 7)
Annualised relapse rate:	- - -
- since the onset of the disease	0.8 (0.3 – 3.5)
- during second-line therapy	0.6 (0 – 3.8)
- last year before Rituximab	1 (0 - 5)
Last treatment:	- - -
- natalizumab	4
- fingolimod	43
- mitoxantrone	3

The demographic and clinical characteristics of patients included are reported in table 1. According to inclusion criteria, all patients had CEL (36 patients) and/or new T2 lesions (47 patients) on the last MRI performed during second line treatment (MRI_{SL}). 47 out of 50 patients have suffered at least one clinical relapse during second line therapy. Median EDSS before Rituximab initiation was 4.5 (range 0 - 7). Median ARRs since the onset of the disease was 0.8 (range 0.3 – 3.5), 0.6 (range 0 – 3.8) during second-line treatment, and 1 (range 0 – 5) during the year before the introduction of Rituximab. The median total number of previous treatment was 3 (range 2 – 6), and the median number of second-line therapy was 2 (range 1 – 3). 43 patients were previously treated with fingolimod, 4 with natalizumab and 3 with Mitoxantrone. 10 patients had previously been treated with Mitoxantrone at any time since the onset of the disease. Rituximab was introduced after a median wash-out period of 44.5 days (range 1 – 597). For 4 patients, the introduction was delayed due to lymphopenia during fingolimod and for 1 patient due to HBV viral reactivation. The first infusion of Rituximab was 375 mg / m² (administered 4 times at 1-week intervals) in 4 patients, and was 1000 mg (administered twice at 15-day intervals) in 46 patients. The maintenance infusions were performed every 6 months: one administration of 1000 mg in 25 patients and two administrations of 1000 mg spaced 15 days apart in 25 patients.

A total of 486 relapses were collected in patients before and after Rituximab initiation. 375 MRI were collected with a median of 6 exams per patients (range: 1 – 16). According to inclusion

criteria, MRI_{SL} and MRI₁ reports were available for all patients. MRI₋₁ reports (previous to MRI₀) were available in 47 patients, 38 of them (80.9%) were treated by second lines therapy. MRI₋₂ reports were available in 43 patients, 32 of them (74.4%) were treated by second lines therapy. MRI₋₃ reports were available in 39 patients, 28 of them (71.8%) were treated by second lines therapy. MRI₋₄ reports were available in 34 patients, 18 of them (71.8%) were treated by second lines therapy. MRI₋₅ reports were available in 23 patients, 14 of them (60.9%) were treated by second lines therapy. MRI₂ reports were available in 19 patients. MRI₃ reports were available in 11 patients. The interval between performing MRI and Rituximab are reported to figure 1. 201 (53.6%) of these MRI showed CEL and/or new T2 lesions. The percentages of MRI with CEL and or new T2 lesion for each MRI are displayed in figure 1. The percentages of patients suffering from relapses between all subsequent MRIs were reported in figure 2.

Figure 1 : MRI activity before and after Rituximab treatment



Expressed in percentage of patients with available MRIs, red bar represents a MRI with CELs, orange bar represents an increase of T2 lesion.

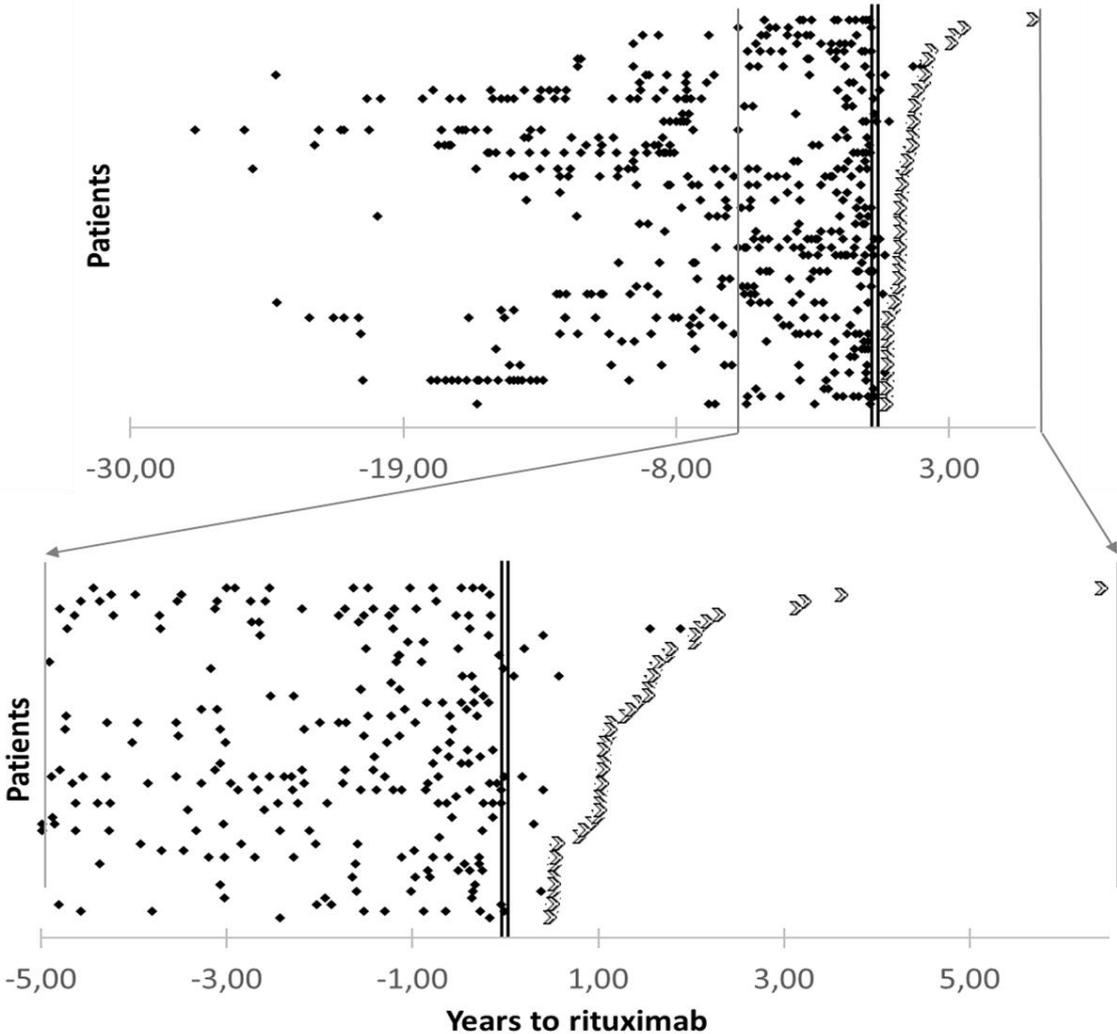
Efficacy of Rituximab

Clinical efficacy

Occurrence of relapse before and after Rituximab is reported in Figure 3. 12 relapses after Rituximab initiation have been reported in 10 patients. All of them had full recovery and had a stable or decrease EDSS score. 83.3 % (10/12) of these relapses occurred between the introduction and the first maintenance infusion of Rituximab at 6 months (range 4 – 12). 3 patients suffering from one or more relapses after the introduction of Rituximab showed inflammatory activity on the subsequent MRI. The ARR after Rituximab initiation (mean ARR =

0.18, and median AAR = 0, range 0 – 1.87) decreased significantly compared to the ARR during second-line treatment (mean = 0.8; median 0.6; range 0 – 3.8; $p < 0.0001$), to the ARR between the onset of the disease and Rituximab initiation (mean = 1; median 0.8; range 0.3 – 3.5; $p < 0.0001$), and to the ARR during the year previous to Rituximab initiation (mean = 1.6; median = 1.0; range 0 – 5.0; $p < 0.0001$). The median EDSS score (4, range 0 – 7.5) at the last clinical evaluation was significantly decreased compared to the EDSS measured at the Rituximab initiation (4.5, range 0 – 7; $p < 0.0001$). 2 patients showed an increase of EDSS after Rituximab initiation (0.5 and 1 point). EDSS decreased in 23 patients (median = -1 range -0.5 – -2.5). EDSS unchanged in 25 patients. 35/50 patients (70%) showed a no evidence disease activity (NEDA) at the last clinical evaluation (median 1.1 year; range 0.5 – 6.4).

Figure 1 : Relapse before and after start of Rituximab in cohorts' patient's

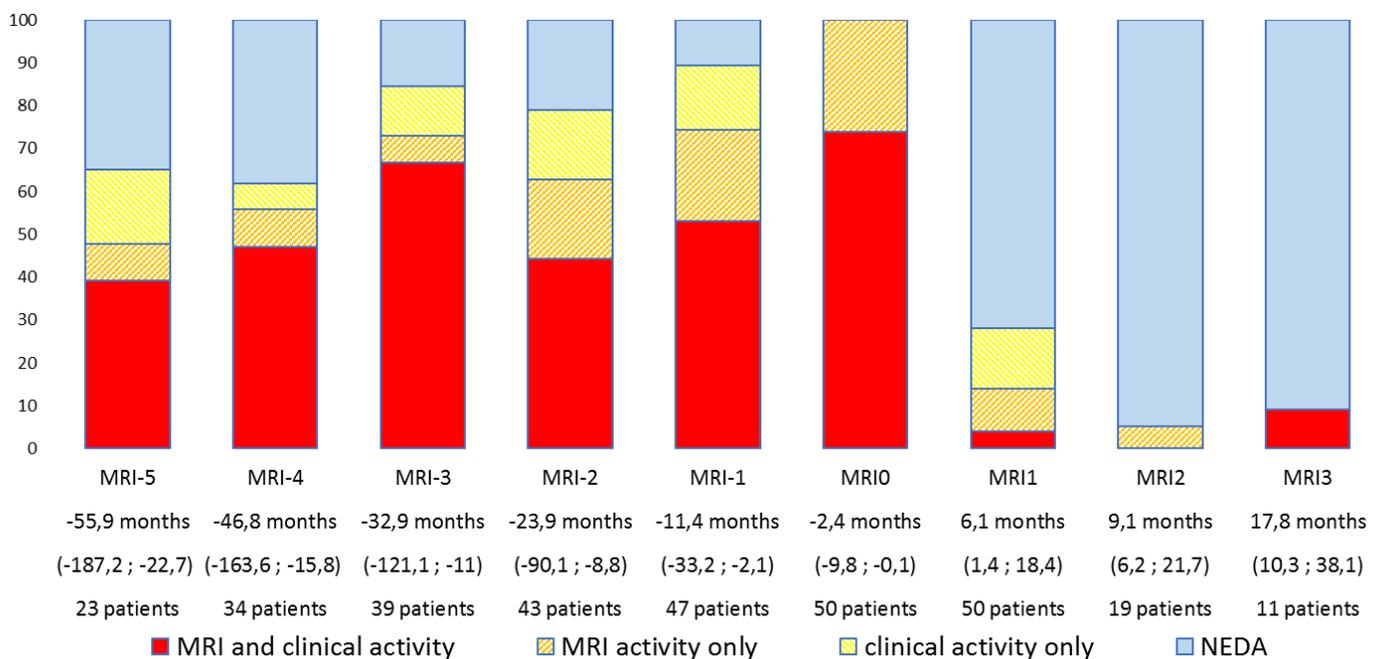


Charts depict occurrence of relapses in RRMS patients before and after the Rituximab initiation. On the x-axis, 0 indicates the treatment initiation. Each row of symbols on the y-axis represent a patient. Arrow represent the last clinical follow-up. Diamond represent a relapse.

MRI efficacy

MRI data are detailed in Figure 2. MRI_{SL} and MRI₁ were available for all patients. Percentages of patients showing at MRI₁ CEL were lower compared to MRI_{SL} (72% at MRI_{SL} and 8% at MRI₁; p <0.0001). MRI₂ were available for 19 patients. Among these patients, the percentages of patients showing CEL on MRI₂ were lower compared to MRI_{SL} (73.7% at MRI_{SL} 5.3% at MRI₂; p=0.0003). MRI₃ were available for 11 patients. Among these patients, the percentages of patients showing one CEL on MRI₃ were lower compared to MRI_{SL} (54.5 % at MRI_{SL} and 9.1% MRI₃; p =0.002). 66 MRI were performed at least 6 months after Rituximab initiation in 42 patients. 95.5% (63/66) of these MRI did not show any inflammatory activity.

Figure 2 : Type of inflammatory activity in patients



Expressed in percentage of patients with available clinical and MRI, red bar represents a MRI activity concomitant or with previously clinical activity, orange bar represents an isolated MRI activity, yellow bar represents an isolated clinical activity, and blue bar represents an absence of MRI and clinical activity

Safety of Rituximab

16 adverse events (AE) were listed, and 10 patients presented with at least 1 adverse event. No patient died. 3 AE grade 3 of the CTCAE were reported. AE were infectious at 71% (10/12), hematologic to 2 (neutropenias), obstetrics to 1 (miscarriage). 3 reactions to infusion have been reported, all benign. No patient presented progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). 2 patients discontinued treatment with Rituximab: only 1 for causes of AE (for repeated pyelonephritis), and 1 patient due to pregnancy. The characteristics of the AE are reported in table 2.

Table 1 : characteristic of adverse effect

Adverse effect	Number
Death:	0
PML:	0
Severity of adverse effect:	- - -
- grade < 3	13
- grade = 3	3
Type of adverse effect:	- - -
- infectious	10
- haematological	2
- neoplastic	0
- obstetric	1
- reactions to infusion	3
Discontinuation of treatment:	2
- pregnancy	1
- adverse effect	1

DISCUSSION

The present French nationwide observational retrospective study provides first evidences of the efficacy of Rituximab in RRMS patients with disease activity despite second-line therapy. These results open new perspective for therapeutic strategies applied to patients with aggressive RRMS.

While the sample size of patients included in the present study would appear limited, it is important to note that this study focus on highly selected patients. Indeed, only data relative to RRMS patients with disease activity despite second line treatment have been collected through a cohort of 351 off label Rituximab treated RRMS patients. Moreover, in order to strengthen the robustness of the study, we selected only patients with disease activity confirmed by MRI. In a recent Swedish nationwide retrospective study published by Salzer et al reporting the largest cohort of patients with MS treated with Rituximab so far, the data of 557 patients with RRMS treated by Rituximab were collected. 156 out of these 557 patients were treated by Rituximab because of previous disease activity. In this study, the status of disease activity was not necessarily confirmed by MRI and might be attributed for patients with disease activity on first line DMT, second line DMT or without any DMT. Probably, the application of the criteria used in the present French nationwide study - disease activity on second line DMT and disease activity confirmed by MRI - would identified similar sample size of patients.

The stringent selection criteria based on MRI used here, limit the potential inclusion in this retrospective study of patients without objective disease activity enabling to assess for the first time the potential efficacy of Rituximab in patients showing the highest level of disease activity in the spectrum of RRMS. While the majority of these patients suffered from clinical and MRI activity for several years despite different DMT including second line treatment, about 86 % of them showed no MRI activity and 80 % no relapse after Rituximab. When only MRI acquired at least 6 months after Rituximab initiation were included in the analysis, only 4.8 % of the patients showed inflammatory activity. This suggests that disease activity right before or right after Rituximab initiation mainly drives the small residual inflammatory activity depicted.

In the present study, in order to rule out a simple regression to the mean effect, we have collected the disease activity since the onset of the disease in all the patients and evidenced in the large majority of the patients an important disease activity for several years and a clear breaking point in this disease activity since the onset of Rituximab. This important point strengthens the findings suggesting that Rituximab is an efficient rescue therapy in this complex clinical situation. It was only necessary to treat 1.39 patient with Rituximab to obtain the complete disappearance of inflammatory activity in one patient at the first controlled MRI (median time 6 months), and 1.06 patient for second controlled MRI (median time 9.1 months). Importantly, disability significantly decreased in about half of the patients and the large majority of the patients remained stable. The dramatic effect of Rituximab on disease activity evidenced by MRI probably drives the effect on disability. Indeed, improvement of EDSS independent of relapse regression has been previously reported in patients treated by treatment with dramatic effect on inflammation like natalizumab (60,61) or Mitoxantrone (62,63) . As previously reported in MS studies, tolerance was good with a majority of mild side effects. No death or PML were recorded. No allergic reaction has been collected. Compared to other therapeutic strategies potentially efficient in active RRMS, including Mitoxantrone and Alemtuzumab, Rituximab appears to have good tolerance profiles.

Our retrospective study still has some limitations, It was not designed to evaluate tolerance, there was probably a memory bias for several adverse effect and follow up was relatively short. Moreover the MRI collection was probably not exhaustive. However, data of all relapses since the onset of the disease were available. Moreover, data of tolerance are particularly rich for this molecule used in other pathologies for several years. For instance, several studies provide strong evidence for the security of this molecule. Van Vollenhoven et al have reported in a large cohort of 3595 patients with rheumatoid arthritis (64), including 1246 patients with more than 5 years of follow up, an overall serious infection event rate of 3.76%. Rate of cardiac events remained consistent with general rheumatoid arthritis population and no increased risk of malignancy over time was observed. A large registry of autoimmune disease excluding rheumatoid arthritis (52) confirmed these findings.

The present study provides level IV evidence that Rituximab is effective and safe for the treatment of aggressive RRMS. The balance between risk and benefit of Rituximab appears particularly positive in these patients. Importantly, compared to other DMT available in MS, the cost is limited and tends to decrease with the development of biosimilar opening new therapeutic options for low-income or middle-income countries.

ARTICLE (VERSION FRANCAISE)

UTILISATION DU RITUXIMAB COMME ALTERNATIVE THÉRAPEUTIQUE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SEP RR PRÉSENTANT UNE ACTIVITÉ INFLAMMATOIRE MALGRÉ UN TRAITEMENT DE SECONDE LIGNE

RÉSUMÉ

Objectif : Evaluer l'efficacité du Rituximab comme alternative thérapeutique chez les patients atteints de SEP RR dont l'activité inflammatoire persiste malgré un traitement de seconde ligne.

Matériel et méthode : Dans cette étude multicentrique nationale rétrospective, à partir d'une cohorte de 15984 patients, nous avons d'abord identifié 351 patients traités par Rituximab. Au sein de ce groupe nous avons sélectionné les patients qui présentaient une activité inflammatoire avant l'introduction du Rituximab, confirmé par IRM (≥ 1 nouvelle lésion T2 et/ou la présence de lésion réhaussée après injection de gadolinium), malgré un traitement de seconde ligne (fingolimod, natalizumab ou mitoxantrone) et avec un recul de plus de 6 mois après introduction du Rituximab. Les données ont été collectées à partir de la banque de donnée de l'OFSEP et des dossiers médicaux.

Résultats : 50 patients ont été identifiés. La durée médiane de traitement par Rituximab était de 1,1 an (0,5 – 6,4). Le dernier EDSS disponible sous Rituximab (médiane : 4 ; 0 – 7,5) était significativement plus bas que lors de l'introduction du traitement (4,5 0 - 7 ; $p < 0,0001$). Le score EDSS de 23 patients a diminué. Il est resté stable pour 25 patients et a augmenté pour 2 patients. Le taux annualisé de poussées moyen de 0,8 sous traitement de seconde intention a significativement diminué jusqu'à 0,18 sous Rituximab ($p < 0,0001$). 72% des patients présentaient des lésions réhaussées après injection de gadolinium (contrast enhanced lesion : CEL) lors de la dernière IRM réalisée sous traitement de seconde ligne. Lors de la première IRM réalisée 6,1 mois après l'introduction du Rituximab : seuls 8 % d'entre eux montraient des lésions réhaussées par le gadolinium ($p < 0,0001$). 16 effets indésirables (tous d'un grade ≤ 3) ont été rapportés chez 10 patients.

Conclusion : Cette étude de phase IV montre que le Rituximab réduit l'activité clinique et IRM chez les patients ayant une SEP RR active malgré un traitement de seconde ligne.

INTRODUCTION

Bien que le nombre de traitements de fond de la sclérose en plaques récurrente-rémittente a considérablement augmenté ces vingt dernières années, certains patients présentent une activité persistante malgré un traitement de deuxième intention. Chez ces patients, les options thérapeutiques sont limitées et fréquemment associées à d'importants effets secondaires. Au cours des dix dernières années, plusieurs études ont mis en évidence l'intérêt des anticorps monoclonaux anti-CD20 en traitement de fond de la SEP. L'efficacité du Rituximab dans la SEP - RR a été démontrée pour la première fois par deux études en 2008 (49,55). Bar-Or et al. ont montré, dans une étude ouverte incluant 26 patients suivis pendant 72 semaines, une réduction du nombre moyen de lésions réhaussées après injection de gadolinium (CEL). Le nombre moyen de CEL était de 1,31 lors de l'inclusion dans l'étude, et devenait nul après 72 semaines de suivi. Par ailleurs, 80,8% des patients n'avaient présenté aucune poussée à la fin de l'étude. Hauser et al, dans une étude de phase 2 en double aveugle, ont montré une réduction de plus de 90% des CEL et de 50% des poussées comparé au placebo. En 2010, Naismith et al publient les résultats d'une étude de phase 2, suggérant une efficacité du Rituximab en traitement adjuvant. Cette étude incluait des patients atteints de SEP-RR dont l'activité clinique et radiologique persistait malgré un traitement immunomodulateur injectable (50). Cette étude montrait une réduction de 88% des CEL et une amélioration de la MSFC, 52 semaines après le début du Rituximab. En 2011, une étude de phase 2 a démontré la supériorité de l'Ocrélizumab par rapport à l'IFN bêta1 sur l'activité inflammatoire IRM (56). Plus récemment, l'efficacité de l'Ocrélizumab a été rapportée dans deux études contrôlées de phase 3 incluant un total de 1656 patients atteints de SEP-RR (57). Comparés aux patients traités par INF bêta-1a, les patients du groupe Ocrélizumab présentaient une réduction des taux de poussée (46%), d'IRM (94%) et de progression (rapport risque = 0,60 [IC 95%, 0,43-0,84]). En 2016, Alping et al. ont suggéré dans une étude rétrospective que le Rituximab serait plus efficace que le Fingolimod chez les patients dont la séropositivité au virus JC impose un arrêt du Natalizumab (58). Dans une grande étude rétrospective, Salzer et al. suggéraient un profil de tolérance favorable et une importante efficacité du Rituximab sur l'activité inflammatoire, quelle que soit la forme de SEP (51). Récemment, Spelman et al. ont montré dans une étude rétrospective la supériorité du Rituximab sur l'IFN bêta et l'acétate de glatiramère dans la SEP-RR (59). Ces études suggèrent une importante activité anti-inflammatoire des anticorps monoclonaux anti-CD20 dans la SEP. Cependant, l'efficacité et la tolérance du Rituximab comme alternative thérapeutique chez les patients atteints de SEP-RR active malgré les traitements de deuxième intention demeurent inconnues. Nous rapportons ici les résultats d'une étude rétrospective multicentrique nationale dans une cohorte de patients traités par Rituximab en raison d'une persistance de l'activité confirmée par IRM malgré traitement de seconde intention.

POPULATION ET METHODE

Caractéristique de la population

Cette étude s'inscrit dans le cadre du projet de l'Observatoire français de la sclérose en plaques (OFSEP). Chaque patient inclus dans la cohorte OFSEP a donné son consentement libre et éclairé pour l'utilisation anonymisée, dans le cadre d'une étude non interventionnelle, des données cliniques, biologiques et radiologiques recueillies. Neuf centres de référence, membres de l'OFSEP, ont participé à cette étude : les Centres Hospitaliers Universitaires de Bordeaux, Lyon, Toulouse, Marseille, Montpellier, Nancy et Paris (hôpital de la Pitié-Salpêtrière, la Fondation Rothschild et l'Hôpital Saint-Antoine).

Les critères d'inclusion étaient les suivants: i) un diagnostic de SEP selon les critères diagnostiques révisés de Mac Donald 2010 ; ii) une activité inflammatoire persistante confirmée par IRM (une ou plusieurs lésions réhaussées après injection de gadolinium (CEL) et/ou une augmentation de la charge lésionnelle T2) malgré un traitement de seconde intention (fingolimod, natalizumab, mitoxantrone, cyclophosphamide ou alemtuzumab); iii) l'introduction d'un traitement par Rituximab motivé par la persistance de l'activité inflammatoire. Les critères d'exclusion étaient : i) l'absence d'IRM cérébrale et médullaire dans les 12 mois précédant l'introduction du Rituximab ; ii) l'absence de données cliniques et radiologiques (IRM) disponibles après l'introduction du Rituximab, iii) un suivi clinique après Rituximab inférieur à 6 mois.

Méthodologie

Le Rituximab a été administré après une période de *Wash out* définie comme la durée entre l'arrêt du traitement de deuxième ligne et la première perfusion de Rituximab. Le Rituximab a été considéré actif dès le premier jour de la première perfusion et jusqu'à 12 mois après la dernière administration. La durée du suivi du traitement a été calculée entre la première perfusion de Rituximab et la dernière évaluation clinique. Les patients ayant arrêté le traitement par Rituximab, étaient considérés comme encore traités jusqu'à 12 mois après la dernière perfusion de Rituximab, en l'absence de tout autre traitement, ou jusqu'à la date du nouveau traitement en cas de relais par une autre molécule.

La survenue d'une poussée était définie comme l'apparition d'un signe neurologique persistant plus de 24 heures, en l'absence de fièvre, d'infections ou d'autres phénomènes intercurrents. Nous avons recueilli les dates de toutes les poussées depuis le début de la maladie. La durée de la maladie a été calculée entre le premier événement neurologique et la dernière évaluation

clinique. Les valeurs du score EDSS (Expanded Disability Status Scale) le jour de l'initiation du Rituximab et lors de la dernière évaluation clinique ont été collectées. Les taux annualisés de poussée (TAP) entre le début de la maladie et l'initiation du Rituximab, pendant le traitement de deuxième ligne, au cours de la dernière année avant l'initiation du Rituximab et pendant la période de traitement par Rituximab, ont été collectés. Tous les comptes rendus d'IRM disponibles avant et après Rituximab ont été collectés.

La présence ou l'absence de CEL, ainsi que la stabilité ou l'augmentation du nombre de lésions T2 par rapport à l'IRM précédente ont été recueillies. Par souci de clarté, chaque IRM a été nommée en référence à la dernière IRM réalisée avant l'initiation du Rituximab (arbitrairement nommée IRM0). L'IRM1 était la première IRM réalisée après le Rituximab, l'IRM2 la deuxième, etc... L'IRM-1 était l'IRM réalisée avant l'IRM0, l'IRM-2 était l'IRM réalisée avant l'IRM-1, etc. La survenue de poussées entre deux IRM consécutives a été recueillie. Enfin, la dernière IRM réalisée lors du traitement de deuxième ligne a été nommée MRIsI. Tous les événements indésirables (EI) de type : décès, tumeurs malignes, troubles auto-immuns, réactions allergiques, EI liés à la perfusion et les infections survenus après l'initiation du Rituximab et mentionnés dans le dossier médical ont été recueillis et classés selon la classification *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). Nous n'avons pas pris en compte les infections des voies urinaires inférieures non compliquées ou les infections des voies respiratoires supérieures non compliquées.

Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées grâce aux logiciels *JMP 9.0.0*, *SAS Institute Inc* et *R version 3.4.0*, *R Foundation for Statistical Computing*. Les valeurs des TAP de la période post-Rituximab et les différentes périodes pré-Rituximab, ainsi que les valeurs des scores EDSS de la dernière évaluation clinique après l'introduction du Rituximab et du jour de la première perfusion de Rituximab, ont été comparées en utilisant un test de *Wilcoxon signed rank test* avec correction de continuité. Les pourcentages de patients présentant des CEL lors des IRM effectuées après Rituximab (IRM1, IRM2, et IRM3) et lors de la dernière IRM réalisée durant le traitement de deuxième ligne (MRIsI) ont été évalués en utilisant le test q de Cochran.

RÉSULTATS

Population

Lors de l'inclusion des patients (entre juin 2017 et octobre 2017), les bases de données des différents centres répertoriaient 15984 patients atteints de SEP RR selon les critères révisés de Mac Donald. 351 de ces 15984 patients avaient été traités par Rituximab (respectivement

24 sur 1706 à Bordeaux, 44 sur 3184 à Lyon, 84 sur 709 à Marseille, 33 sur 1581 à Montpellier, 9 sur 2893 à Nancy, 21 sur 1869 à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 23 sur 519 à la Fondation Rothschild et 14 sur 573 à l'hôpital Saint Antoine à Paris et 99 sur 2950 à Toulouse). Parmi ces 351 patients : 50 remplissaient les deux derniers critères : avoir présenté une activité inflammatoire confirmée par IRM malgré un traitement de seconde ligne avant l'introduction du Rituximab, et présenté un suivi minimum de 6 mois après l'initiation du Rituximab (1 patient à Bordeaux, 4 à Lyon, 18 à Marseille, 3 à Montpellier, 2 à Nancy, 2 à l'hôpital Pitié-Salpêtrière, 7 à la Fondation Rothschild, 2 à l'hôpital Saint Antoine à Paris et 11 à Toulouse).

Table 2 : Caractéristiques de la population de patients

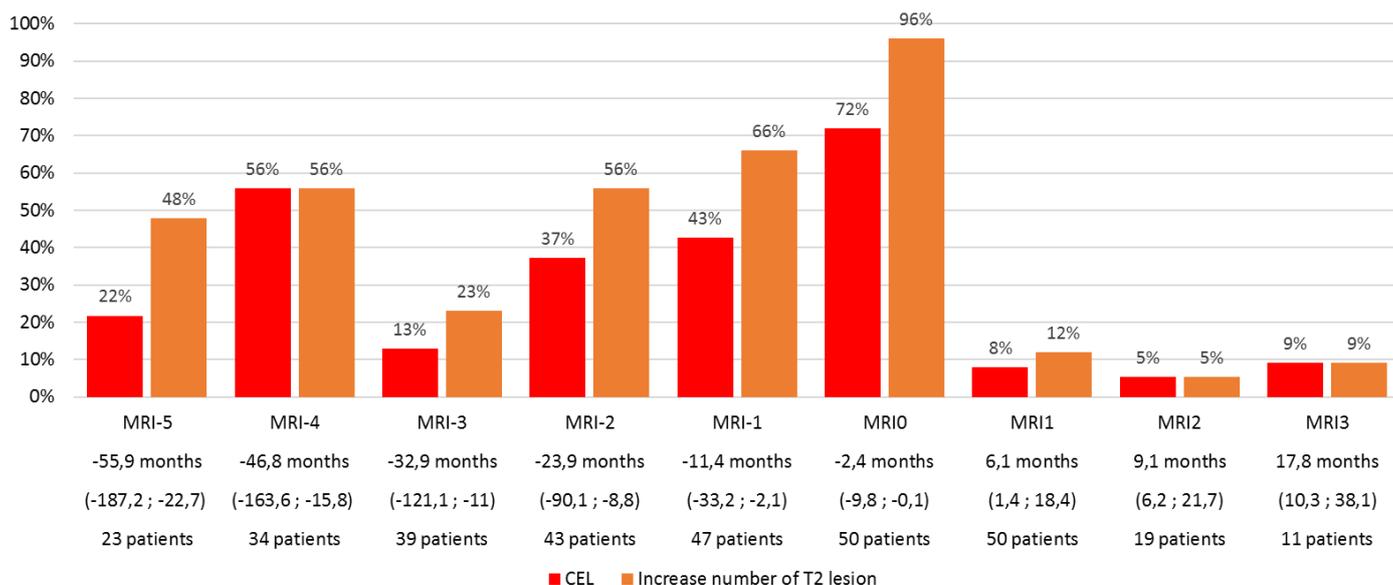
Characteristic population	
Age (years):	37.5 (19 - 63)
Sexe ratio (M/W):	3.17 (38 / 12)
Follow-up duration (years):	- - -
- before Rituximab	10.1 (1.6 – 27.4)
- after Rituximab	1.1 (0,4 – 6.4)
EDSS at Rituximab initiation:	4.5 (0 - 7)
Annualised relapse rate:	- - -
- since the onset of the disease	0.8 (0.3 – 3.5)
- during second-line therapy	0.6 (0 – 3.8)
- last year before Rituximab	1 (0 - 5)
Last treatment:	- - -
- natalizumab	4
- fingolimod	43
- mitoxantrone	3

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus sont présentées dans le tableau 1. Selon les critères d'inclusion, tous les patients présentaient au moins une CEL (36 patients) et/ou une augmentation de la charge lésionnelle T2 (47 patients) sur la dernière IRM réalisée durant le traitement de seconde ligne (MRIs). 47 parmi les 50 patients avaient présenté au moins une poussée durant le traitement de seconde ligne. L'EDSS médian avant l'introduction du Rituximab était de 4,5 (valeurs limites : 0 à 7). Les TAP médians depuis le début de la maladie étaient de 0,8 (valeurs limites 0,3 à 3,5), de 0,6 (valeurs limites 0 à 3,8) pendant le traitement de deuxième ligne et de 1 (valeurs limites 0 à 5) durant l'année précédant l'introduction du Rituximab. Le nombre médian de traitements antérieurs était de 3 (valeurs limites 2 à 6) et le nombre médian de traitements de seconde intention était de 2 (valeurs limites de 1 à 3). 43 patients étaient précédemment traités par Fingolimod, 4 par Natalizumab et 3 par Mitoxantrone. Toutefois 10 patients avaient déjà été traités par Mitoxantrone au cours de leur maladie. Le Rituximab avait été introduit après une période de *Wash out* médiane de

44,5 jours (intervalle de 1 à 597). Pour 4 patients, l'introduction avait été retardée en raison d'une lymphopénie survenue sous fingolimod et chez 1 patient en raison de la réactivation virale d'une infection à VHB. Chez 4 patients la première perfusion de Rituximab était de 375 mg / m² (administrée 4 fois à une semaine d'intervalle) et chez 46 patients elle était de 1000 mg (administrée deux fois à 15 jours d'intervalle). Les perfusions d'entretien étaient réalisées tous les 6 mois : une administration de 1000 mg chez 25 patients et deux administrations de 1000 mg espacées de 15 jours chez 25 patients.

Au total, les données de 486 poussées ont été recueillies avant ou après l'initiation du Rituximab. Les résultats de 375 IRM ont été recueillis avec une médiane de 6 examens par patients (valeurs limites : 1 - 16). Selon les critères d'inclusion, les comptes rendus des IRM₀ et IRM₁ étaient disponibles pour tous les patients. Les résultats de l'IRM-1 (antérieurs à l'IRM₀) étaient disponibles chez 47 patients, dont 38 (80,9%) étaient traités par un traitement de deuxième intention. Les résultats de l'IRM-2 étaient disponibles chez 43 patients, dont 32 (74,4%) étaient traités par un traitement de seconde intention. Les résultats de l'IRM-3 étaient disponibles chez 39 patients, dont 28 d'entre eux (71,8%) étaient traités par un traitement de deuxième intention. Les résultats de l'IRM-4 étaient disponibles chez 34 patients, dont 18 d'entre eux (71,8%) étaient alors traités par un traitement de deuxième intention. Les résultats de l'IRM-5 étaient disponibles chez 23 patients, dont 14 (60,9%) étaient alors traités par un traitement de seconde intention. Les résultats de l'IRM₁ étaient disponibles chez 50 patients. Les résultats de l'IRM₂ étaient disponibles chez 19 patients. Les résultats de l'IRM₃ étaient disponibles chez 11 patients. 201 (53,6%) de ces IRM montraient au moins une CEL et/ou une aggravation de la charge lésionnelle. L'activité de chaque IRM réalisée (CEL et/ou d'augmentation de la charge lésionnelle T2) est présentée dans la figure 1. Les pourcentages de patients ayant présenté une activité clinique (poussée) entre deux IRM consécutives sont représentés dans la figure 2.

Figure 1 : activité inflammatoire avant et après introduction du Rituximab



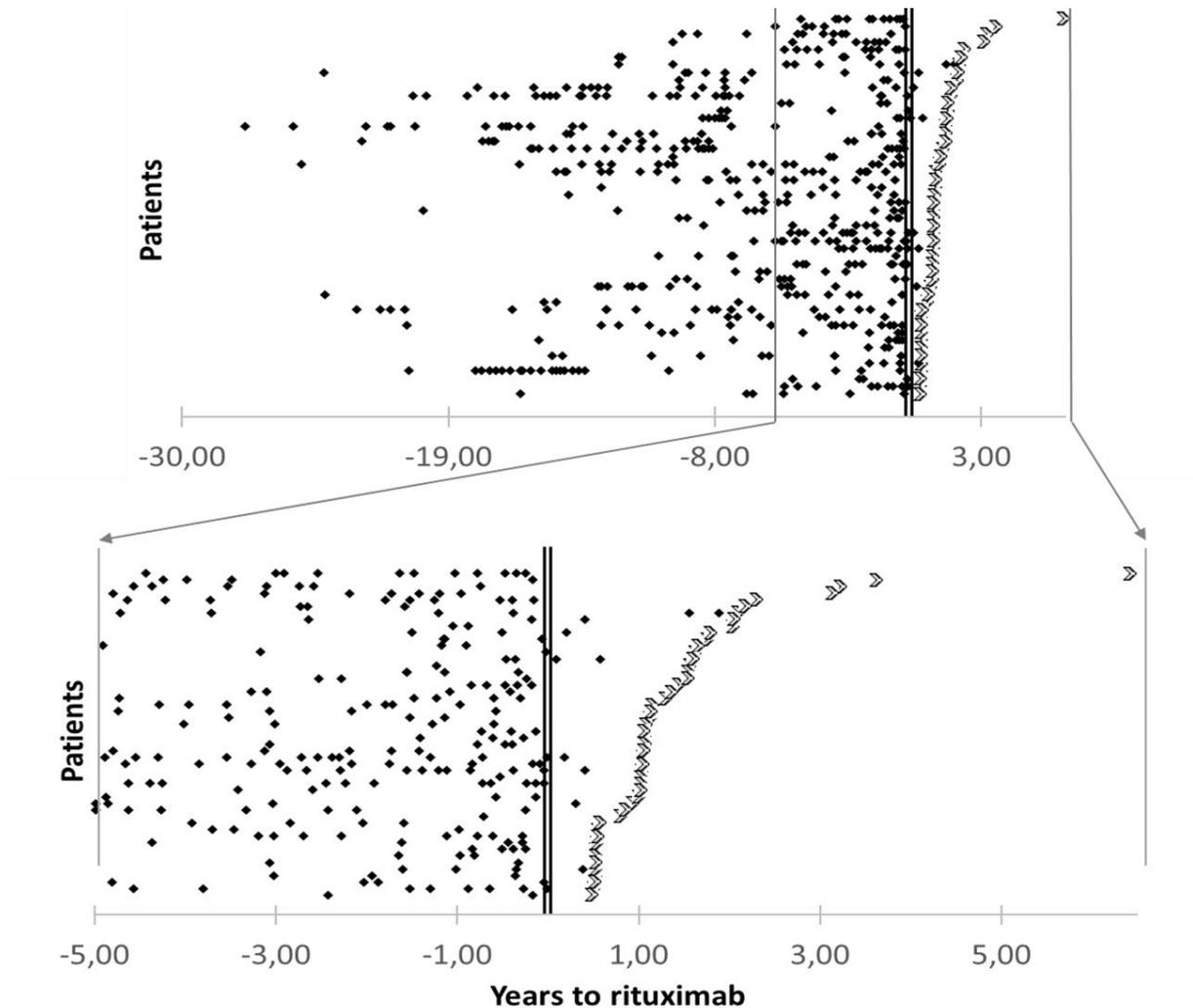
Exprimé en pourcentage de patients dont les données IRM sont disponibles. Les barres rouges représentent la présence de lésions réhaussées après injection de gadolinium, les barres oranges représentent une augmentation de la charge lésionnelle

Efficacité du Rituximab

Efficacité clinique :

La survenue de poussées avant et après Rituximab est présentée dans la figure 3. 12 poussées après initiation du Rituximab ont été rapportées chez 10 patients. Tous avaient un rétablissement complet et avaient un score EDSS stable ou en baisse. 83,3% (10/12) de ces poussées se sont produites entre l'introduction et la première perfusion d'entretien de Rituximab à 6 mois (valeurs limites 4 - 12). 3 des patients ayant présenté une ou plusieurs poussées après l'introduction du Rituximab ont montré une activité inflammatoire sur l'IRM ultérieure. Le TAP sous Rituximab (TAP moyen = 0,18, et TAP médian = 0, valeurs limites : 0 - 1,87) a diminué significativement par rapport au TAP sous traitement de seconde ligne (moyenne = 0,8 ; médiane 0,6 ; valeurs limites : 0 - 3,8 ; $p < 0,0001$), et au TAP sur toute la durée de la maladie précédant l'introduction du Rituximab (moyenne = 1, médiane 0,8, valeurs limites 0,3 - 3,5, $p < 0,0001$) et au TAP durant l'année précédant le Rituximab (moyenne = 1,6 ; médiane = 1,0 valeurs limites 0 - 5,0 ; $p < 0,0001$). Le score EDSS médian (4, valeurs limites 0 - 7,5) lors de la dernière évaluation clinique était significativement diminué par rapport à l'EDSS mesuré lors de l'initiation du Rituximab (4,5, valeurs limites 0 - 7, $p < 0,0001$). 2 patients ont présenté une augmentation de l'EDSS après l'initiation du Rituximab (0,5 et 1 point). La valeur du score EDSS a diminué chez 23 patients (médiane = -1 valeurs limites -0,5 - -2,5) et est restée stable chez 25 patients. 70% des patients n'avaient présenté aucun signe d'activité de leur maladie (no evidence disease activity : NEDA) entre l'introduction du Rituximab et la dernière évaluation clinique.

Figure 2 : Représentation graphique de la survenue de poussée avant et après l'introduction du Rituximab.

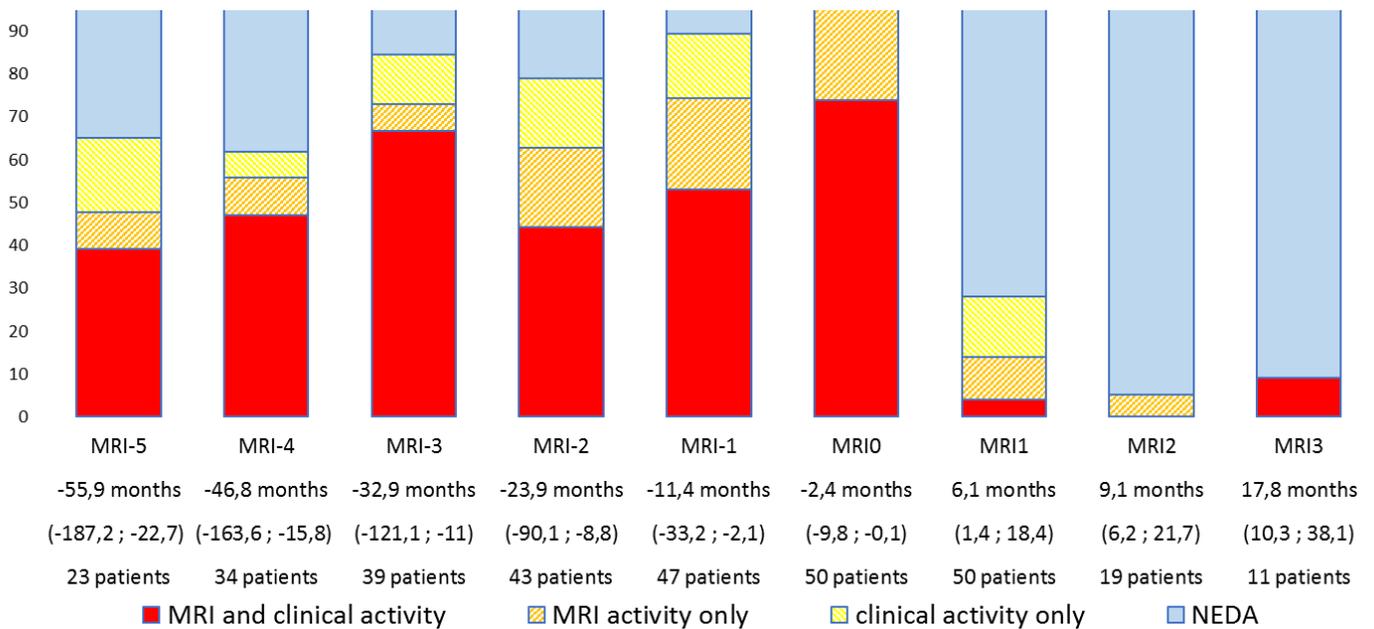


En abscisse le 0 représente l'introduction du Rituximab. En ordonnée chaque ligne représente un patient. La dernière évaluation clinique est représentée par une flèche, et chaque poussée est représenté par un losange noir.

Efficacité radiologique :

Les résultats des IRM sont détaillés dans la Figure 2. L'IRMsl et l'IRM1 étaient disponibles pour tous les patients. Le pourcentage de patients présentant au moins une CEL lors de l'IRM1 était plus faible que lors de l'IRMsl (8% versus 72% ; $p < 0,0001$). Les IRM2 étaient disponibles pour 19 patients. Parmi ces patients, le pourcentage de patients présentant au moins une CEL lors de l'IRM2 était plus faible que lors de l'IRMsl (5,3% versus 73,7% ; $p = 0,0003$). Les IRM3 étaient disponibles pour 11 patients. Parmi ces patients, le pourcentage de patients présentant au moins une CEL lors de l'IRM3 était plus faible que lors de l'IRMsl (9,1% versus 54,5% ; $p = 0,002$). 66 IRM ont été réalisées au moins 6 mois après l'initiation du Rituximab chez 42 patients. 95,5% (63/66) de ces IRM ne montraient aucune activité inflammatoire.

Figure 2 : Caractéristique de l'activité inflammatoire des patients



Exprimé en pourcentage de patients dont les données cliniques et IRM sont disponibles. Une activité IRM précédée d'une activité clinique est représentée en rouge. Une activité IRM isolée est représentée en orange. Une activité clinique isolée est représentée en jaune. L'absence d'activité clinique et radiologique est représentée en bleu.

Tolérance du Rituximab

16 événements indésirables (EI) ont été répertoriés chez 10 patients. Aucun patient n'est décédé. 3 EI d'un grade 3 de la CTCAE ont été rapportés. 71% des effets secondaires répertoriés étaient infectieux (10/12), 2 EI étaient hématologiques (neutropénies), 1 EI était obstétrique (fausse couche). 3 réactions à la perfusion bénignes ont été rapportées. Aucun patient n'a présenté de LEMP. Le traitement par Rituximab a été arrêté chez 2 patients, dont seulement un était lié à la survenue d'EI (pyélonéphrites à répétition). La seconde patiente a suspendu le traitement pour un projet de grossesse. Les caractéristiques des EI sont répertoriées dans le tableau 2.

DISCUSSION :

Cette étude rétrospective observationnelle nationale française est la première à démontrer l'efficacité du Rituximab chez les patients SEP RR présentant une activité inflammatoire malgré un traitement de seconde intention. Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques pour les patients atteints de SEP RR agressives.

Bien que l'échantillon de patients inclus puisse paraître faible, il est important de prendre en compte que cette étude se base sur des patients hautement sélectionnés. En effet, au sein de la cohorte initiale de 351 patients atteints de SEP RR et traités par Rituximab, seuls les patients présentant une activité inflammatoire malgré un traitement de deuxième intention ont été sélectionnés. De plus, pour limiter le risque de biais, nous n'avons sélectionné que les patients dont l'activité inflammatoire avait été confirmée par IRM. A ce jour, la plus grande étude évaluant le Rituximab dans la SEP RR est une cohorte rétrospective nationale suédoise, publiée par Salzer et al. qui colligeait les données de 557 patients. Seuls 156 de ces patients étaient traités par Rituximab en raison de l'activité de la maladie. Dans cette étude, l'activité inflammatoire n'était pas nécessairement confirmée par l'IRM et pouvait correspondre à des patients présentant une activité sous traitement de première intention ou non traités. L'application de critères aussi sélectifs que ceux utilisés dans notre étude (à savoir une activité inflammatoire sous traitement de seconde ligne et confirmée par IRM) aboutirait probablement à un effectif de patients similaire à celui de la cohorte française.

La nécessité d'une confirmation IRM de l'activité inflammatoire, avait pour but d'éviter d'inclure dans cette étude des patients sans activité de leur maladie prouvée. Ce critère permet d'évaluer pour la première fois l'efficacité du Rituximab chez des patients ayant une très forte activité inflammatoire. Après introduction du Rituximab, environ 86% des patients n'ont montré aucune activité IRM et 80% aucune poussée, et ce, malgré le fait que la majorité des patients inclus présentaient depuis plusieurs années une activité inflammatoire clinique et IRM, quels que soient les différents traitements de fond introduits, notamment des traitements de seconde intention. En ne prenant en compte que les IRM réalisées au moins 6 mois après l'introduction du Rituximab, seuls 4,8% des patients présentaient une activité inflammatoire. Ces résultats suggèrent que l'activité observée sous traitement serait majoritairement liée à une activité inflammatoire résiduelle en début de traitement, notamment les 6 premiers mois.

Afin de limiter le risque de biais de régression à la moyenne, nous avons collecté chez tous les patients inclus les données cliniques et IRM d'activité depuis le début de leur maladie. Pour une grande majorité d'entre eux les signes d'activité inflammatoire persistaient depuis plusieurs années, puis une réduction drastique de cette activité a été observée suite à l'introduction du Rituximab. Ces résultats suggèrent que le Rituximab serait une alternative d'une grande efficacité dans ces situations d'impasse thérapeutique. Dans notre cohorte il n'aura été nécessaire de traiter que 1,39 patient par Rituximab pour obtenir la disparition complète de l'activité inflammatoire chez un patient lors de la première IRM de contrôle (médiane de temps après Rituximab : 6 mois), et 1,06 patient lors de la deuxième IRM de contrôle (médiane de temps après Rituximab : 9,1 mois). Dans notre cohorte la moitié des

patients ont vu leur handicap considérablement diminuer et il est resté stable pour la grande majorité des autres patients. L'effet majeur du Rituximab sur l'activité inflammatoire de la maladie explique probablement cet effet sur le handicap. En effet, une amélioration de l'EDSS indépendante de la récupération des poussées avait déjà été signalée avec des traitements à forte activité anti-inflammatoire comme le Natalizumab (60,61) ou la Mitoxantrone (62,63).

La tolérance du Rituximab observée dans cette étude était similaire à celle des précédentes études réalisées dans la SEP. La majorité des effets secondaires étaient bénins. Aucun décès, ni cas de LEMP ou de réaction allergique n'ont été rapportés. Chez les patients atteints de SEP active sous traitement de seconde intention, le Rituximab semble avoir un bon profil de tolérance comparé aux autres options thérapeutiques disponibles, notamment à la Mitoxantrone et à l'Alemtuzumab.

Notre étude présente toutefois des limites. Le recueil des IRM n'était probablement pas exhaustif, contrairement aux poussées pour lesquelles nous disposions de toutes les données depuis le début de la maladie. Par ailleurs notre étude n'était pas conçue pour évaluer la tolérance du Rituximab : la durée moyenne de suivi était relativement courte et il existait un probable biais de mémorisation concernant certains effets secondaires. Toutefois concernant la tolérance de nombreuses études évaluant le Rituximab sont disponibles car ce traitement est utilisé dans d'autres pathologies depuis de nombreuses années. Plusieurs grandes études confirment la sécurité d'utilisation de cette molécule. Van Vollenhoven et al. ont rapporté les résultats d'une large cohorte de 3595 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (64), dont 1246 patients bénéficiaient de plus de 5 ans de suivi. Seul 3,76% d'entre eux avaient présenté une infection sévère. Les taux de complication cardiovasculaire étaient similaires à ceux des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde non traités par Rituximab. Aucune augmentation du risque de néoplasie n'avait été observée. Des résultats similaires étaient retrouvés dans une étude issue d'un grand registre de patients souffrant de maladie auto-immune autre que la polyarthrite rhumatoïde (52).

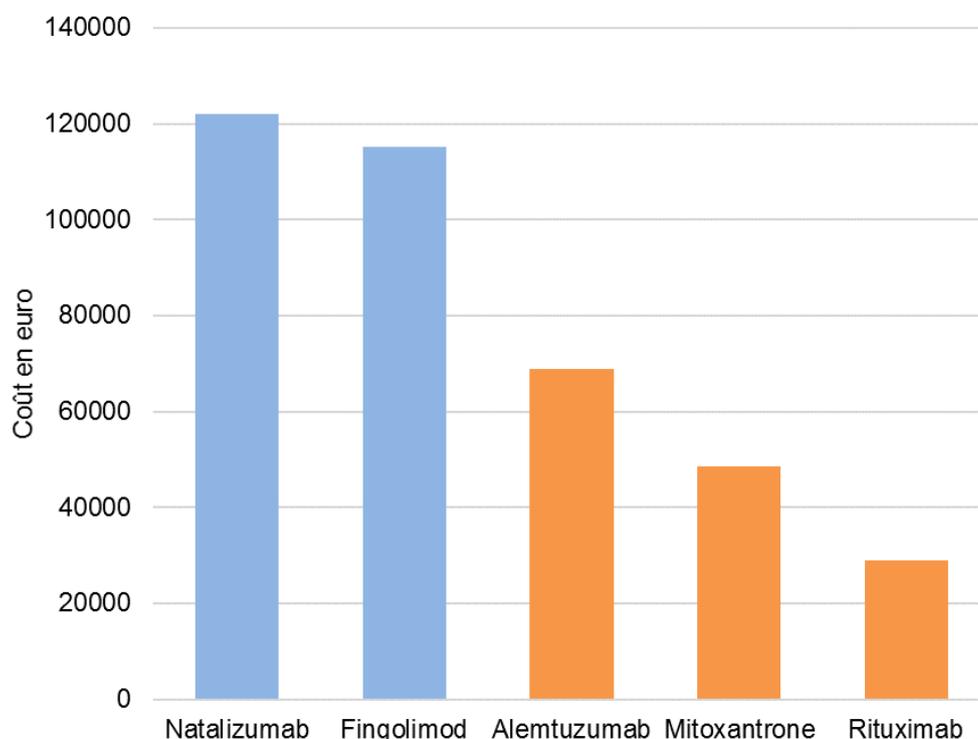
Cette étude de phase 4 suggère que le Rituximab est efficace et bien toléré chez les patients présentant une SEP RR agressive. La balance bénéfice - risque du Rituximab apparaît nettement positive chez ces patients. Comparé aux autres traitements de fond disponibles dans la SEP, le coût limité lié aux développements de biosimilaire de cette molécule, ouvre de nouvelles opportunités thérapeutiques pour les pays en voie de développement.

Coût des traitements :

Le Rituximab a été initialement commercialisé par les laboratoires pharmaceutiques Hoffmann – La Roche et leur filiale Genentech sous les noms de MabThera® et Rituxan®. Le Rituximab, développé à la fin des années 1990, a longtemps été le seul représentant de sa classe thérapeutique. C'est la troisième biothérapie la plus rentable, avec un chiffre d'affaire s'élevant jusqu'à 7 milliards de dollars en 2012 pour cette seule molécule (65). Le premier brevet déposé aux Etats-Unis d'Amérique a expiré en 2015.

Au 1^{er} octobre 2017 les tarifs du Rituximab étaient de 1154,62 euros pour le MabThera® 500mg/50mL IV et de 848,23 euros pour le Rituximab® 500mg/50mL. Avec l'expiration du brevet du MabThera® et du Rituxan® un biosimilaire : le Truxima® 500mg/50mL, développé par Biogaran, a obtenu une autorisation de mise sur le marché en France en avril 2017 pour un prix de 848,23 euros. Le coût annuel du traitement par Rituximab (Truxima®) est de 5814,72 euros. Ce prix est calculé pour une administration, lors de l'introduction du traitement de 1000mg, renouvelés à 15 jours, puis de 1000mg tous les 6 mois, et en prenant en compte le prix d'une hospitalisation de jour pour chaque perfusion.

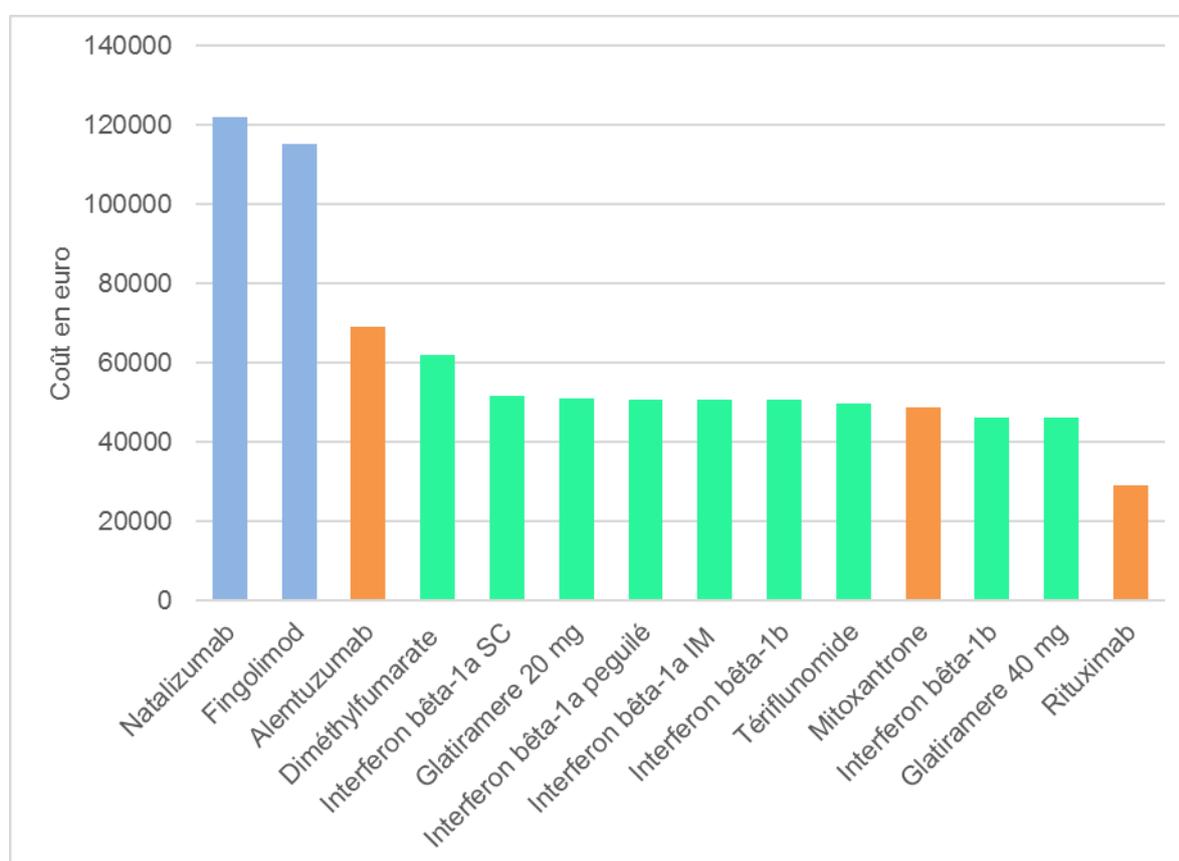
Figure B : coût par patient, de 5 ans de traitement par les différentes molécules de seconde ou de troisième intention



Concernant les traitements de seconde ligne : le coût annuel du Fingolimod est de 23032,42 euros la première année, puis de 22669,06 euros les années suivantes (en l'absence d'hospitalisation). Le coût annuel du Natalizumab est de 24415,08 euros.

Concernant les traitements de troisième ligne : le coût annuel d'un traitement par Mitoxantrone est de 11665,78 euros en prenant en compte le prix de la molécule, les hospitalisations, et le prix de l'Interféron bêta utilisé en relais (9240,34 euros pour la molécule la moins chère : Extavia®). Le coût annuel d'un traitement par Lemtrada® est de 44 926,8 euros la première année et 25 866 euros la seconde année. En cas d'efficacité, aucun traitement n'est à réaliser les années suivantes.

Figure C : Coût par patient, de 5 ans de traitement par les différentes molécules ayant l'AMM dans SEP RR



Comparé aux autres traitements de la sclérose en plaques, le Rituximab est le traitement le moins onéreux, que ce soit la première ou les 5 premières années de traitement.

Discussion :

Les traitements disponibles et indiqués dans la SEP RR sont variés. Toutefois l'échec et les contre-indications des traitements les plus efficaces placent certains patients en situation d'impasse thérapeutique. Notre étude évaluait l'efficacité et la tolérance du Rituximab dans cette situation.

Malgré un traitement de seconde ou troisième ligne, tous les patients de notre cohorte présentaient une activité inflammatoire radiologique, associée à une activité clinique chez 94% d'entre eux. Cette résistance à des traitements immunosuppresseurs témoigne d'une activité inflammatoire très importante.

Une réduction majeure de l'activité inflammatoire associée à une réduction du handicap a été observée après introduction du Rituximab. Seuls 2 patients ont vu leurs scores EDSS augmenter (un de 0.5 point et l'autre de un point). Une amélioration du handicap résiduel n'avait précédemment été observée qu'avec les traitements aux effets anti-inflammatoires les plus puissants comme le Natalizumab ou la Mitoxantrone.

La majorité des poussées et des signes inflammatoires à l'IRM ont été observés au cours des 6 premiers mois de traitement suggérant que le Rituximab nécessiterait un délai d'au moins 6 mois pour être pleinement actif.

L'Ocrelizumab est une molécule dont le mécanisme d'action est identique au Rituximab. Cependant, les études évaluant l'efficacité de l'Ocrelizumab dans la SEP sont de meilleur niveau de preuve, puisque deux essais cliniques de phase 3 ont été réalisés. Aucune comparaison directe n'a été réalisée entre le Rituximab et l'Ocrelizumab. Néanmoins, d'après les résultats de notre étude et les différents essais de phase 2, le Rituximab semble également avoir une activité anti inflammatoire importante. Le caractère humanisé de l'Ocrelizumab diminue théoriquement le risque de développer un anticorps neutralisant. Toutefois, une étude récente réalisée dans la SEP a montré que malgré la présence fréquente d'anticorps anti-Rituximab, ils n'étaient pas associés à une baisse de l'efficacité.

Le profil de tolérance des anticorps anti CD20 utilisés en monothérapie est favorable. Concernant le Rituximab, les données de sécurité disponibles dans la littérature reposent sur de larges études avec d'importantes durées de suivi. Les alternatives thérapeutiques telles que la Mitoxantrone, l'Alemtuzumab et la greffe de moelle osseuse présentent des profils de tolérance moins favorables. Ainsi, les traitements anti CD20 semblent être l'alternative

thérapeutique avec la meilleure balance bénéfice - risque chez les patients atteints de SEP RR agressive ou résistante aux traitements de seconde ou de troisième intention. La prescription de ces molécules reste toutefois hors AMM et doit, à ce titre, être discutée en réunion de concertation en lien avec les centres experts SEP.

Enfin, le Rituximab a un cout inférieur de 40% au traitement le moins onéreux parmi tous les produits ayant l'AMM actuellement dans la SEP rémittente. L'impact en termes d'économie de la santé est à prendre en considération chez ces patients atteints de maladie chronique et qui nécessitent un traitement au long cours. Par ailleurs le faible coût de ce traitement pourrait présenter un intérêt pour les pays en voie de développement dont les systèmes de santé ne peuvent supporter le coût de molécules brevetées onéreuses.

Bibliographie

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet Lond Engl.* 25 oct 2008;372(9648):1502-17.
2. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology.* 9 déc 2003;61(11):1528-32.
3. Sørensen PS. Balancing the benefits and risks of disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* déc 2011;311 Suppl 1:S29-34.
4. Hirst C, Ingram G, Pearson O, Pickersgill T, Scolding N, Robertson N. Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis. *J Neurol.* févr 2008;255(2):280-7.
5. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 16 nov 2000;343(20):1430-8.
6. Menon S, Shirani A, Zhao Y, Oger J, Traboulsee A, Freedman MS, et al. Characterising aggressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* nov 2013;84(11):1192-8.
7. Le Page E, Leray E, Taurin G, Coustans M, Chaperon J, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone as induction treatment in aggressive relapsing remitting multiple sclerosis: treatment response factors in a 5 year follow-up observational study of 100 consecutive patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* janv 2008;79(1):52-6.
8. Cocco E, Marchi P, Sardu C, Russo P, Paolillo A, Mascia M, et al. Mitoxantrone treatment in patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* sept 2007;13(8):975-80.
9. Esposito F, Radaelli M, Martinelli V, Sormani MP, Martinelli Boneschi F, Muiola L, et al. Comparative study of mitoxantrone efficacy profile in patients with relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* déc 2010;16(12):1490-9.
10. Edan G, Comi G, Le Page E, Leray E, Rocca MA, Filippi M, et al. Mitoxantrone prior to interferon beta-1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: a 3-year randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* déc 2011;82(12):1344-50.
11. Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, D'Amico R, Di Pietrantonj C, Beecher D, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. In: *The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cité 15 oct 2017]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008933.pub2>
12. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. In: *The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cité 15 oct 2017]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011381.pub2>
13. Kappos L, Radue E-W, 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.* 2010;362(5):387-401.
14. Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O'connor P, Polman CH, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;355(11):1124-1140.

15. Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, Hao Q, Kurosawa T, Nagato K, et al. A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Mult Scler J.* sept 2012;18(9):1269-77.
16. Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* juin 2014;13(6):545-56.
17. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):402–415.
18. Nixon R, Bergvall N, Tomic D, Sfikas N, Cutter G, Giovannoni G. No evidence of disease activity: indirect comparisons of oral therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Adv Ther.* nov 2014;31(11):1134-54.
19. Iaffaldano P, Lucisano G, Pozzilli C, Brescia Morra V, Ghezzi A, Millefiorini E, et al. Fingolimod versus interferon beta/glatiramer acetate after natalizumab suspension in multiple sclerosis. *Brain.* 1 nov 2015;138(11):3275-86.
20. La Mantia L, Tramacere I, Firwana B, Pacchetti I, Palumbo R, Filippini G. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. In: *The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016 [cité 15 oct 2017]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009371.pub2>
21. Polman CH, O'connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354(9):899–910.
22. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue E-W, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354(9):911–923.
23. Goodman AD, Rossman H, Bar-Or A, Miller A, Miller DH, Schmierer K, et al. GLANCE: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 3 mars 2009;72(9):806-12.
24. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, Confavreux C, Giovannoni G, Galetta SL, et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol.* mars 2009;256(3):405-15.
25. Oliver-Martos B, Órpez-Zafra T, Urbaneja P, Maldonado-Sanchez R, Leyva L, Fernández O. Early development of anti-natalizumab antibodies in MS patients. *J Neurol.* sept 2013;260(9):2343-7.
26. Clifford DB. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Therapy. *J Neurovirol.* déc 2015;21(6):632-6.
27. Kalincik T, Horakova D, Spelman T, Jokubaitis V, Trojano M, Lugaresi A, et al. Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol.* mars 2015;77(3):425-35.
28. Barbin L, Rousseau C, Jousset N, Casey R, Debouverie M, Vukusic S, et al. Comparative efficacy of fingolimod vs natalizumab: A French multicenter observational study. *Neurology.* 23 févr 2016;86(8):771-8.

29. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology*. 22 janv 2002;58(2):169-78.
30. Scott LJ, Figgitt DP. Mitoxantrone: a review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2004;18(6):379-96.
31. Edan G, Miller D, Clanet M, Confavreux C, Lyon-Caen O, Lubetzki C, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. févr 1997;62(2):112-8.
32. Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, D'Andrea F, Bastianello S, Trojano M, et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol*. mars 1997;244(3):153-9.
33. CAMMS223 Trial Investigators, Coles AJ, Compston DAS, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 23 oct 2008;359(17):1786-801.
34. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung H-P, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet*. nov 2012;380(9856):1819-28.
35. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet*. nov 2012;380(9856):1829-39.
36. Coles AJ, Fox E, Vladic A, Gazda SK, Brinar V, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab more effective than interferon β -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology*. 3 avr 2012;78(14):1069-78.
37. Coles AJ. Alemtuzumab therapy for multiple sclerosis. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. janv 2013;10(1):29-33.
38. HAS. Haute Autorité de Santé - LEMTRADA (alemtuzumab), immunosuppresseur sélectif [Internet]. [cité 22 oct 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2590010/fr/lemtrada-alemtuzumab-immunosuppresseur-selectif
39. Comi G, Cook SD, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, et al. MRI outcomes with cladribine tablets for multiple sclerosis in the CLARITY study. *J Neurol*. avr 2013;260(4):1136-46.
40. Leist TP, Comi G, Cree BAC, Coyle PK, Freedman MS, Hartung H-P, et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol*. mars 2014;13(3):257-67.
41. Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, et al. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRIbine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. mai 2011;17(5):578-93.
42. Wynn D, Kaufman M, Montalban X, Vollmer T, Simon J, Elkins J, et al. Daclizumab in active relapsing multiple sclerosis (CHOICE study): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, add-on trial with interferon beta. *Lancet Neurol*. avr 2010;9(4):381-90.

43. Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, Havrdova E, Montalban X, Radue E-W, et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 22 juin 2013;381(9884):2167-75.
44. Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, Arnold DL, Havrdova E, Boyko A, et al. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 8 oct 2015;373(15):1418-28.
45. Giovannoni G, Gold R, Selmaj K, Havrdova E, Montalban X, Radue E-W, et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECTION): a multicentre, randomised, double-blind extension trial. *Lancet Neurol.* mai 2014;13(5):472-81.
46. Atkins HL, Bowman M, Allan D, Anstee G, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Immunoablation and autologous haemopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial. *Lancet Lond Engl.* 6 août 2016;388(10044):576-85.
47. 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.* avr 2010;67(4):452-61.
48. Li R, Rezk A, Miyazaki Y, Hilgenberg E, Touil H, Shen P, et al. Proinflammatory GM-CSF-producing B cells in multiple sclerosis and B cell depletion therapy. *Sci Transl Med.* 21 oct 2015;7(310):310ra166.
49. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 14 févr 2008;358(7):676-88.
50. Naismith RT, Piccio L, Lyons JA, Lauber J, Tutlam NT, Parks BJ, et al. Rituximab add-on therapy for breakthrough relapsing multiple sclerosis: A 52-week phase II trial. *Neurology.* 8 juin 2010;74(23):1860-7.
51. Salzer J, Svenningsson R, Alping P, Novakova L, Björck A, Fink K, et al. Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology.* 15 nov 2016;87(20):2074-81.
52. Tony H-P, Burmester G, Schulze-Koops H, Grunke M, Henes J, Kötter I, et al. Safety and clinical outcomes of Rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID). *Arthritis Res Ther.* 13 mai 2011;13(3):R75.
53. GRAID investigators, Rommer PS, Dörner T, Freivogel K, Haas J, Kieseier BC, et al. Safety and Clinical Outcomes of Rituximab Treatment in Patients with Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica: Experience from a National Online Registry (GRAID). *J Neuroimmune Pharmacol.* mars 2016;11(1):1-8.
54. 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.
55. Bar-Or A, Calabresi PAJ, Arnold D, Arnlod D, Markowitz C, Shafer S, et al. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 72-week, open-label, phase I trial. *Ann Neurol.* mars 2008;63(3):395-400.
56. 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 Lond Engl.* 19 nov 2011;378(9805):1779-87.

57. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 19 2017;376(3):221-34.
58. Alping P, Frisell T, Novakova L, Islam-Jakobsson P, Salzer J, Björck A, et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients: Rituximab vs Fingolimod. *Ann Neurol*. juin 2016;79(6):950-8.
59. Spelman T, Frisell T, Piehl F, Hillert J. Comparative effectiveness of Rituximab relative to IFN- β or glatiramer acetate in relapsing-remitting MS from the Swedish MS registry. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 1 juin 2017;1352458517713668.
60. Pucci E, Giuliani G, Solari A, Simi S, Minozzi S, Di Pietrantonj C, et al. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 5 oct 2011;(10):CD007621.
61. Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F, Trojano M, Wiendl H, Patel RN, et al. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(11):1190–1197.
62. Hartung H-P, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet Lond Engl*. 21 déc 2002;360(9350):2018-25.
63. van de Wyngaert FA, Beguin C, D'Hooghe MB, Doooms G, Lissoir F, Carton H, et al. A double-blind clinical trial of mitoxantrone versus methylprednisolone in relapsing, secondary progressive multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg*. déc 2001;101(4):210-6.
64. van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE, Lacey S, Lehane PB. Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. *J Rheumatol*. 1 oct 2015;42(10):1761-6.
65. Huggett B. Public biotech 2012—the numbers. *Nat Biotechnol*. 8 août 2013;31(8):697-703.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RÉSUMÉ

Objectif : Evaluer l'efficacité du Rituximab comme alternative thérapeutique chez les patients atteints de SEP RR dont l'activité inflammatoire persiste malgré un traitement de seconde ligne.

Matériel et méthode : Dans cette étude multicentrique nationale rétrospective, partant d'une cohorte de 15984 patients, nous avons d'abord identifié 351 patients traités par Rituximab. Au sein de ce groupe nous avons sélectionné les patients qui présentaient une activité inflammatoire avant l'introduction du Rituximab, confirmé par IRM (≥ 1 nouvelle lésion T2 et ou la présence de lésion réhaussée après injection de gadolinium), malgré un traitement de seconde ligne (fingolimod, natalizumab or mitoxantrone) et avec un recul de plus de 6 mois après introduction du Rituximab. Les données ont été collectées à partir de la banque de données de l'OFSEP et des dossiers médicaux.

Résultats : 50 patients ont été identifiés. La durée médiane de traitement par Rituximab était de 1.1 an (0.5 – 6.4). Le dernier EDSS disponible sous Rituximab (médiane : 4 ; 0 - 7.5) était significativement plus bas que lors de l'introduction du traitement (4.5 0 - 7 ; $p < 0.0001$). Le score EDSS de 23 patients a diminué. Il est resté stable pour 25 patients et a augmenté pour 2 patients. Le taux annualisé de poussées moyen de 0.8 sous traitement de seconde intention a significativement diminué jusqu'à 0.18 sous Rituximab ($p < 0.0001$). 72% des patients présentaient des lésions réhaussées après injection de gadolinium lors de la dernière IRM réalisée sous seconde traitement de ligne. Lors du premier IRM réalisé 6.1 mois après l'introduction du Rituximab : seul 8 % d'entre eux montrait des lésions réhaussées par le gadolinium ($p < 0.0001$). 16 effets indésirables (tous d'un grade ≤ 3) ont été rapportés chez 10 patients.

Conclusion : Cette étude de phase IV montre que le Rituximab réduit l'activité clinique et IRM chez les patients ayant une SEP RR qui malgré un traitement de seconde ligne.

Mots clés : Sclérose en plaques, récurrente - rémittente, formes agressives, activité inflammatoire persistante, échec des traitements de seconde lignes, impasse thérapeutique, Rituximab, hors AMM